Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Prednisolon mit und ohne Antibiotikum-Zusatz auf die Kaninchenhornhaut

Herbert Sturm

1962

Aus der Augenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Rohrschneider

VERGLEICHENDE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON PREDNISOLON MIT UND OHNE ANTIBIOTIKUM-ZUSATZ AUF DIE KANINCHENHORNHAUT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Herbert Sturm

aus

München

1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. H. J. K ü c h l e

Correferent: Professor Dr. W. R o h r s c h n e i d e r

Dekan: Professor Dr. W. Se i t z

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Januar 1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

"UNI" - Druck, München 13, Türkenstraße 85

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

II. BISHER VORLIEGENDES SCHRIFTTUM 4

A) Zur Beeinflussung der Epithelregeneration der Hornhaut 4

1. durch Cortison u. Hydrocortison 4

2. durch Antibiotika u. Sulfonamide 5

B) Zur Behandlung allergischer Affektionen des Auges 5

1. experimentelle Arbeiten 5

2. klinische Arbeiten 6

C) Zur kombinierten Anwendung von Corticosteroiden und Antibiotika 6

1. experimentelle Arbeiten 6

2. klinische Arbeiten 7

D) Zu den Kontraindikationen für eine Anwendung von Corticosteroiden am Auge 9

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 10

A) Die Regeneration des Epithels der Kaninchenhornhaut 10

1. Methodik 10

2. Versuche und ihre Ergebnisse 12

a) Wirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst" 12

b) Wirkung von 0,25%iger Prednisolon-Augensalbe 19

B) Die Keratitis anaphylactica des Kaninchenauges 23

1. Methodik 23

2. Auswertung der Versuchsergebnisse 23

3. Eigene Versuche und ihre Ergebnisse 25

a) unter Einwirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst" 25

b) unter Einwirkung von Prednisolon-Augensalbe 39

Seite

C) Die bakterielle Entzündung der vorderen Abschnitte des Kaninchen-Auges unter Einwirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihrer Wirkungskomponenten 46
1. Methodik 47
2. Auswertung der Versuchsergebnisse 49
3. Eigene Versuche und ihre Ergebnisse 51
a) Infektion mit Staphylococcus aureus 51
b) Infektion mit Pneumococcus 57

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNG 61

A) Die Regeneration des Epithels der Kaninchenhornhaut 61

B) Die Keratitis anaphylactica des Kaninchenauges 65

C) Die bakterielle Entzündung der vorderen Abschnitte des Kaninchenauges 67

D) Die Ergebnisse und ihre klinische Bedeutung 70

V. ZUSAMMENFASSUNG 70

VI. SCHRIFTTUM - ÜBERSICHT 72

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Es war das Ziel der eigenen Untersuchungen, die Auswirkungen einer kombinierten lokalen Anwendung von Corticosteroiden und Antibioticis im Tierexperiment am Kaninchenauge nachzuprüfen.

Im Rahmen dieser Versuche wurden als Entzündungsmodelle gewählt:

1. Eine hyperergisch-allergische Entzündung (Keratitis anaphylactica)

2. Eine bakterielle Entzündung der Cornea

Diese Entzündungsformen wurden in vergleichenden Untersuchungen mit folgenden Wirkstoffen behandelt:

a) Combison-Augensalbe "Hoechst"

(1g enthält: Prednisolon 2,5 mg
Neomycin-Base 1,6 mg
Surfen 3,0 mg)

b) Prednisolon-Augensalbe

Wirkungskomponente von Combison-Augensalbe "Hoechst", ebenfalls 2,5 mg/1g

c) Antibakterielle Augensalbe

Antibakterielle Wirkungskomponente von Combison-Augensalbe "Hoechst" (Neomycin + Surfen in obigen Konzentrationen)

d) Salbengrundlage

von Combison-Augensalbe "Hoechst" (Kontrollversuche)

Über die Pharmakologie und spezielle Wirkungsweise der untersuchten Substanzen ist folgendes zu sagen:

Prednisolon (1-Dehydro-Hydrocortison) ist wie Prednison (1-Dehydrocortison) ein Derivat des Cortisons und eine nicht körpereigene Substanz. Beide

Wirkstoffe werden synthetisch durch Dehydrierung von Hydrocortison bzw. Cortison hergestellt. Die einzelnen Corticosteroide zeigen in quantitativ verschiedener Ausprägung eine Hemmung der zellulären Infiltration, der Entwicklung von Fibroblasten und der Bildung eines fibrinösen Exsudates; weiterhin setzen sie die Reaktionsbereitschaft der Gefässe, sowie ihre Durchlässigkeit herab und verhindern die Gefäßeinsprossung in die Hornhaut. Sie unterdrücken also das entzündliche Geschehen durch Hemmung der lokalen Abwehrreaktionen und stellen deshalb nur eine symptomatische Therapie dar. Im Tierversuch haben HEPDING, JAHN und HOFMAN mit verschiedenen Methoden (Leberglykogen-, Eosinophilen-, Eiweißtoxizitäts- und Granulomtaschentest) die eindeutige Überlegenheit von Prednisolon gegenüber Cortison und Hydrocortison nachgewiesen. Nach KAISER zeigen Prednison und Prednisolon keine wesentlichen Unterschiede bezüglich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen. Durch die zusätzliche Doppelbindung am Steroidmolekül steigert sich die Wirkungsintensität der Prednisone (Prednison und Prednisolon) gegenüber Cortison um das Vier- bis Fünffache bzw. gegenüber Hydrocortison um das Dreifache.

ANDREANI und CAPALBI berichten über die quantitativ verschiedene Wirkung der einzelnen Corticosteroide auf die Rückbildung der experimentell erzeugten Vascularisation der Kaninchen-Cornea, die ohne Behandlung erst am 25. - 30. Tag, unter Cortison am 14. - 15. Tag und unter Prednison schon am 10. - 12. Tag stattfindet. Die Prednisone sind weiterhin durch das fast vollständige Fehlen einer mineralocorticoiden Wirkung ausgezeichnet, was allerdings für die lokale Behandlung - zumal bei der kleinen Oberfläche des Auges, wo mit einer nennenswerten Resorption nicht zu rechnen ist - weniger bedeutungsvoll ist. Nach WEYER ist Prednisolon-Salbe gegenüber Hydrocortison-Salbe nicht wie in der oralen Therapie 2 - 3 mal so wirksam, sondern die Relation Prednisolon: Hydrocortison dürfte bei 2:1 liegen.

Auf dem Gebiet der Augenheilkunde haben ebenfalls zahlreiche Autoren wie CAPALBI und ANDREANI, ROUHER und TRONCHE, KING und WEIMER, deren Arbeiten später noch ausführlich zitiert werden, bei lokaler Applikation über einen besseren therapeutischen Effekt und rascheren Wirkungseintritt der Prednisone gegenüber Cortison und Hydrocortison berichtet.

Neomycin wurde 1941 von WAKSMANN aus Streptomyces fradiae isoliert. Die neuro- und nephrotoxischen Nebenwirkungen dieses Antibiotikums beschränken seine Anwendung auf die Lokalbehandlung. Da Neomycin vorwiegend gegenüber gramnegativen Bakterien sowie Tuberkelbazillen und Staphylokokken wirksam ist, wird es wegen der Gefahr eines Überwucherns grampositiver Keime

gern mit anderen Antibiotika, Sulfonamide und Chemotherapeutica kombiniert. In der Combison-Augensalbe "Hoechst" ist Neomycin zusammen mit dem Chemotherapeuticum Surfen enthalten. Nach LOPEZ führt die Neomycin-Salbe in der Behandlung von Binde- und Hornhautentzündungen zu guten Ergebnissen. Es war in vielen Fällen von Resistenz gegenüber anderen Antibioticis noch wirksam. Allergische Reaktionen wurden kaum beobachtet. SARAUX berichtete von 32 Fällen mit akuter und eitriger Conjunctivitis, sowie Tränensackeiterungen, welche bei 6 maliger täglicher Instillation einer Lösung von Neomycin in 3 Tagen geheilt werden konnten. Da Neomycin ein breites Wirkungsspektrum besitzt, empfiehlt dieser Autor seine Anwendung bei sonst therapie-resistenten Keimen.

Surfen (Bis- /2-methyl-4-amino-chinolyl-6 /-carb-amidhydrochlorid) wird als Antisepticum zur Oberflächenbehandlung infizierter Wunden verwendet. Es wirkt sowohl auf gramnegative Keime der Typhus-Coli-Gruppe wie auf grampositive Eitererreger (Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken) und Diphtheriebazillen. Surfen ist dabei außerordentlich gewebsfreundlich. Die Gewebe (Subcutis, Muskulatur) vertragen ohne Schädigung die zur chemotherapeutischen Antisepsis notwendigen Konzentrationen von 1:500 bis 1:1 000.

SCHÜRER hat über die chemotherapeutischen Eigenschaften und die klinische Anwendung von Surfen näher berichtet.

Im Einzelnen sollte mit Hilfe des Tierexperimentes zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. In welcher Weise beeinflußt Prednisolon allein und in Verbindung mit Neomycin und Surfen (als Combison-Augensalbe "Hoechst") die Epithelregeneration der Kaninchen-Hornhaut?

2. Wie wirkt Prednisolon allein und in Kombination mit Neomycin und Surfen (als Combison-Augensalbe "Hoechst") auf die hyperergisch-allergische Entzündung der vorderen Abschnitte des Kaninchen-Auges (Keratitis anaphylactica)?

3. Ist eine lokale, kombinierte Anwendung von Corticosteroiden und Antibioticis in Form von Combison-Augensalbe "Hoechst" bei bakteriellen Entzündungen der vorderen Abschnitte des Kaninchen-Auges sinnvoll?

II. BISHER VORLIEGENDES SCHRIFTTUM

A. Zur Beeinflussung der Epithelregeneration der Hornhaut

1. durch Cortison und Hydrocortison

Nach DUKE-EDLER ist die Wirkung des Cortison auf die Epithelregeneration noch umstritten.

KÖHLER und SCHARF haben die Wirkung von Cortison, Adrenocorticotropem Hormon und Desoxycorticosteron auf die Epithelregeneration der Hornhaut des Kaninchens untersucht. Nach ihren Ergebnissen beschleunigt Desoxycorticosteron die Epithelregeneration, während Cortison und Adrenocorticotropes Hormon sie hemmen.

STEEN war es nicht möglich, an Epithelzellen, die in Gewebskulturen therapeutischen Cortisondosen ausgesetzt waren, eine Wachstumhemmung festzustellen. Nur bei einer Überdosierung war eine solche erkennbar.

LEPRI fand bei experimentellen Hornhautgeschwüren keine nachteilige Wirkung des Cortison auf die Wundheilung.

WOODS schreibt, daß Cortison und Adrenocorticotropes Hormon die Regeneration des Hornhautepithels beeinträchtigen.

NIEDERMEIER warnt vor der Cortisonbehandlung bei Epitheldefekten der Cornea.

ULLERICH und DURCHSCHLAG konnten im Gegensatz zu KÖHLER und SCHARF keinen Einfluß von örtlich angewandtem Cortison (1%ige Tropfen) und Percorten (0,5%ig) auf den Epithelschluß der Cornea feststellen.

GANDOLFI berichtet von einer Hemmung der Epithelregeneration der Kaninchenhornhaut durch 1%ige Cortisonsalbe. Durch Zugabe von Chlorophyll war der Hemmungseffekt vollkommen auszuschalten.

NIEDERMEIER konnte im Tierexperiment (Kaninchenauge) keine Verzögerung der Epithelregeneration durch 2,5%ige Hydrocortisonsalbe feststellen. Er ist aber der Ansicht, daß die Epithelregeneration durch Cortison gehemmt wird.

2. durch Antibiotika und Sulfonamide

MARR, WOOD und STORCK haben zahlreiche Antibiotika getestet. Sie konnten an den Augen weißer Ratten zeigen, daß Streptomycinsulfat in einer Konzentration von 25 000 mg/ccm die Defektheilung nicht verzögert. Auch Chloramphenicol (Chloromycetin) hatte in einer maximal erreichbaren Konzentration von 2 500 mg / ccm ebensowenig eine Hemmwirkung auf die Epithelisierung wie Aureomycin 5 000 mg/ccm und Terramycin-chlorid 250 mg / ccm. Die Na- und K-Salze des kristallinen Penicillin G beeinflussen in einer Konzentration von 2 500 Einh. / ccm die Regeneration des Hornhautepithels ebenfalls nicht; zeigten dagegen in einer Konzentration von 50 000 Einh./ccm ebenso einen heilungsverzögernden Effekt wie Bacitracin 1 000 Einh./ccm.

Nach den Untersuchungen von BELLOWS beeinflussen weder 2%iges Natriumsulfothiazol noch Penicillin in einer Konzentration von 2 500 Oxford-Einheiten/ccm die Regeneration der Epithelschicht der Cornea.

B. Zur Behandlung allergischer Affektionen des Auges mit den Prednisonen

1. Experimentelle Arbeiten

CAPALBI und Mitarbeiter untersuchten vergleichend die Wirkung einer 1%igen Cortison- und einer 1%igen Prednisolon-Salbe bei anaphylaktischer Keratitis des Kaninchens. Es zeigte sich, daß diese von beiden Substanzen in gleicher Weise unterdrückt wurde.

KING und WEIMER haben an Hand von Tierexperimenten und zahlreichen klinischen Beobachtungen die Wirkungsweise allgemein applizierter Prednisone untersucht. Sie kamen zu dem Schluß, daß beide Steroide dem Cortison und Hydrocortison bei gleicher Indikationsstellung eindeutig überlegen sind. Gute Behandlungsergebnisse wurden vor allem bei Iridocyclitiden, postoperativen Entzündungen, Randulcerationen der Hornhaut und verschiedenen anderen Entzündungen beobachtet.

O' ROURKE und Mitarbeiter prüften am Kaninchen die Wirkung von Prednison auf eine anaphylaktische Serum-Uveitis. Die Dosis lag bei einem Fünftel der von Cortison und Hydrocortison, die Wirkung war ausgezeichnet.

BÖKE hat zur Frage der Wirkungsweise des Cortisons bei entzündlichen Augenkrankheiten Untersuchungen am Kaninchen-Auge am Modell der Iritis und Keratitis anaphylactica durchgeführt. Eine Beeinflussung des Antigen-Antikörpersystems durch Cortison wird abgelehnt. Die Untersuchungen machen wahrscheinlich, daß Cortison primär die Reaktionsweise des Gewebes verändert. Es werden Versuche beschrieben, wo nach sehr starkem Antigenreiz durch die Behandlung mit Cortison Einschmelzung der Hornhaut gesehen wurde.

2. Klinische Arbeiten

CAPALBI und ANDREANI untersuchten die Wirkung des Prednisons auf durch Cortisone beeinflußbare Augenaffektionen und fanden, daß häufig ein besserer therapeutischer Effekt als mit Cortison zu erzielen war. Bei Behandlung mit einer 1%igen Salbe wurde diese 5 mal täglich und später 2 mal täglich appliziert.

KING und WEIMER hatten den Eindruck, daß Prednison oder Prednisolon besser auf entzündliche Affektionen wirkten als Cortison oder Hydrocortison. Günstige Ergebnisse wurden bei Iridocylitis, postoperativen Entzündungen und Randgeschwüren der Hornhaut gesehen.

ROUHER und TRONCHE haben eine 0,25%ige Prednison-Augensalbe und Augentropfen angewandt und mindestens noch 8 Tage über die Heilung gegeben. Diese Präparate hatten dieselbe Wirkung wie Cortison, wirkten aber schneller, sicherer und auch noch wenn Cortison bereits versagte.

TURNER berichtet über lokale Behandlung mit Prednisolon in Salbenform (0,25% und 0,5%). Es zeigte sich den übrigen Steroiden in seiner Wirkung überlegen, bei allergischen Affektionen war es das Mittel der Wahl aber auch bei postoperativen Entzündungen und nach Keratoplastik wird es empfohlen.

C. Zur kombinierten Anwendung von Corticosteroiden und Antibioticis

1. Experimentelle Arbeiten

LEPRI fand in seinen Untersuchungen, daß Cortison allein (in einer Konzentration von 0,5 - 2,5%) selbst keinen antibakteriellen Effekt aufweist, aber auch die antibakterielle Wirkung verschiedener Antibiotika nicht beeinflußt. Bei der

experimentellen Pneumokokkeninfektion zeigte sich, daß lokal appliziertes Cortison den Infektionsverlauf gegenüber unbehandelten Kontrolltieren nicht beeinflußt. Die Kombination von Cortison mit Penicillin oder Terramycin wirkte sich günstiger auf den Heilungsverlauf aus, als alleinige Gabe von Antibioticis. Die Infektionsdauer und die Intensität der Entzündungserscheinungen waren wesentlich herabgesetzt. Nach Absetzen der Therapie wurde kein Rückfall beobachtet. Die kombinierte Therapie wird sowohl wegen ihrer Wirkung auf die entzündlichen Phänomene, als auch wegen ihres Einflusses auf die Erreger als die Therapie der Wahl bei Infektionen des vorderen Augenabschnittes bezeichnet.

In weiteren Experimenten setzte LEPRI eine Infektion durch Einbringen von Tuberkelbazillen (Typus humanus) in die Vorderkammer von 27 Kaninchen. In vergleichenden Untersuchungen ließ sich kein Unterschied in Bezug auf die Intensität des tuberkulösen Prozesses bei mit Cortison allein behandelten Tieren und unbehandelten Kontrolltieren feststellen; ebenfalls zeigten die mit Streptomycin und Cortison behandelten, sowie mit Streptomycin allein behandelten Tiere keinen unterschiedlichen Krankheitsverlauf.

MAYLATH und IRVING haben bei gleichzeitiger Anwendung von Cortison und einem Antibiotikum einen günstigen Einfluß auf die experimentelle Staphylokokkus-Infektion der Vorderkammer und des Glaskörpers gesehen. Penicillin oder Chloromycetin subcutan oder i.m. gegeben, waren wesentlich wirksamer als Cortison allein, aber der Kombination von Cortison und einem Antibiotikum unterlegen.

2. Klinische Arbeiten

OFFRET und MASSIN vertreten die Ansicht, daß man eine Cortisontherapie am Auge immer mit einer antiinfektiösen Behandlung verbinden müsse.

DHURANDER erwähnt in seiner Arbeit u.a. die nutzbringende gleichzeitige Anwendung von Cortison mit Antibioticis und Sulfonamiden bei bakteriellen Entzündungen des Auges.

DICKINSON berichtet über Erfahrungen an 73 Patienten mit Entzündungen und nicht perforierenden Verletzungen der vorderen Augenabschnitte. Es wurde behandelt mit Terramycin-Polymyxin-Salbe, Hydrocortison-Salbe, Terramycin-Hydrocortison-Salbe und Terramycin-Hydrocortison-Suspension. Die Ergebnisse waren günstig, außer in den Fällen, wo die Infektion zu tief eingedrungen war.

Besonders gute Erfolge waren bei der Keratoconjunctivitis epidemica zu verzeichnen.

NIEDERMEIER berichtet in der oben bereits zitierten Arbeit über experimentelle Untersuchungen an der Kaninchencornea. Es ergab sich keine Verzögerung der Epithelregeneration durch Hydrocortison. Aufbauend auf diesen Ergebnissen empfiehlt der Verfasser bei infektiösen Hornhautgeschwüren Hydrocortison mit gleichzeitiger Anwendung eines Antibiotikums. Ein klinischer Fall eines Ulcus serpens wurde auf diese Weise mit sehr schnellem Erfolg behandelt.

In einer anderen Arbeit weist derselbe Autor nochmals darauf hin, daß nach eigenen Erfahrungen Ulcus serpens - Patienten bei nicht zu großem Defekt mit Hydrocortison behandelt werden können, wenn gleichzeitig ein Antibiotikum gegeben wird.

WOLFF berichtet, daß von 40 Patienten mit chronischer Blepharitis squamosa, die mit Terracortril-Augensalbe behandelt wurden, nur 3 Patienten nicht ansprachen. Bei 27 Patienten erfolgte schnell eine eindrucksvolle Besserung.

ABRAHAMSON schildert seine Erfahrungen mit "Metimyd" einer Kombination von Prednisolon und Sulfacetamid-Na mit Neomycinsulfat. Beide Chemotherapeutika hemmen sich gegenseitig nicht; Sulfacetamid-Na hat antibiotische Eigenschaften gegenüber fast allen Bakterienarten und zahlreichen Virusformen. "Metimyd" wird lokal in Salbenform oder als Suspension in wässriger Lösung angewandt. Der gute Behandlungserfolg ist meist schon nach 24-48 Stunden zu erkennen. Am günstigsten ist die Wirkung bei allergischen Augenaffektionen, Blepharitis, Conjunctivitis, Episkleritis, Randgeschwüren der Hornhaut und Iritis.

Nach BÖHRINGER haben sich die Kombinationspräparate (Corticosteroide mit Chemotherapeutika) vor allem bei entzündlichen Hornhauterkrankungen bewährt. Es läßt sich eine Abkürzung des Verlaufes erzielen, auch bei vielen Fällen von Keratitis metaherpetica.

BÖHM und JOHNE fanden, daß bei bakteriell superinfizierten Ekzemen die Salben, welche ein Corticosteroid zusammen mit antibakteriellen Substanzen enthielten am wirksamsten waren. Zur Anwendung gelangte Combison-Salbe. In vergleichender Prüfung einer 1%igen Hydrocortison-Neomycin-Surfen-Salben-Kombination mit Combisonhautsalbe, die an Stelle des Hydrocortisons 0,5% Prednisolon enthält, erwiesen sich beide Salben als gleich wirksam.

ZUGSCHWERDT schreibt, daß in Tierversuchen der Beweis erbracht werden konnte, daß Hydrocortison das Eindringen der Antibiotika in das entzündete Auge nicht beeinträchtigt. Er ist der Ansicht, daß die Kombination von Terramycin und Hydrocortison in einem Präparat, sowohl bei infektiösen Erkrankungen des Auges als auch bei anderen Erkrankungen im Hinblick auf eine mögliche bakterielle Infektion, außerordentliche Vorteile bietet.

D. Zu den Kontraindikationen für eine Anwendung von Corticosteroiden am Auge

MOSER warnt vor der lokalen Cortisonbehandlung bei der Keratitis dendritica. Er berichtet über 2 Fälle, bei denen sich unter Behandlung mit Cortisonsalbe und Aureomycin-Tropfen ein Hornhautgeschwür mit Hypopyon entwickelte. Dieselbe Behandlung führte dagegen bei 9 Fällen von Keratitis disciformis zu einer komplikationslosen und raschen Abheilung.

EZIO DA POZZA beschreibt einen Fall von Keratitis punctata superficialis, die mit 1%iger Aureomycinsalbe und 1%iger Cortisonsalbe behandelt wurde. Wenige Stunden nach Beginn der Therapie wurde eine Disiunctio epithelialis festgestellt, die nach Absetzen der Cortisonsalbe in 24 Stunden wieder verschwand. Als Ursache dieser Störung wurde eine hemmende Cortisonwirkung auf die Epithelregeneration sowie eine individuelle Labilität zwischen Hornhautepithel und Bowmannscher Membran angenommen.

STARK führt als Kontraindikationen für die Anwendung des Cortison an: Substanzdefekte traumatischer Genese und exogene Infektionen.

Nach HOGAN begünstigen Prednison und Prednisolon die Entstehung und Verschlimmerung eines Herpes corneae.

NIEDERMEIER warnt eindringlich vor der sofortigen Anwendung von Hydrocortison nach perforierenden Verletzungen oder operativen Eingriffen der Hornhaut. Da Hydrocortison zwar die mesenchymalen Reaktionen hemme, nicht aber die Epithelregeneration, sei die Gefahr einer Epithelauskleidung der Wundlippen oder sogar einer Epithelimplantation gegeben. Cortison soll deshalb in den ersten 48 Stunden nicht angewendet werden.

BÖHRINGER erwähnt, daß bei frischem Herpes jegliche Cortisontherapie kontraindiziert ist.

ABRAHAMSON berichtete, wie bereits an anderer Stelle erwähnt, über seine Erfahrungen mit "Metimyd" einem Kombinationspräparat von Prednisolon mit Sulfacetamid-Na und Neomycin-Sulfat. Dessen Anwendung ist nach seinen Beobachtungen kontraindiziert bei Keratitis dendritica, zentralen Hornhautgeschwüren, subconjunctivalen Hämatomen und Hyphaema.

Auch ZUGSCHWERDT gibt wie NIEDERMEIER die gleichen Vorsichtsmaßregeln für die Anwendung von Hydrocortison bei perforierenden Verletzungen der Hornhaut.

GORDON lehnt die lokale Anwendung von Corticosteroiden bei Herpes simplex und bei durch Pilze verursachten Keratitiden ab.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Die Regeneration des Epithels der Kaninchenhornhaut

Die Frage der Beeinflussung der Epithelregeneration der Hornhaut durch Prednisolon erschien im Hinblick auf die widerspruchsvollen Mitteilungen im bisherigen Schrifttum erneut der Untersuchung wert. Hierbei sollte vor allem festgestellt werden, ob sich hinsichtlich ihres Einflusses auf diesen Vorgang Prednisolon allein und Prednisolon in Kombination mit den in der Combison-Augensalbe enthaltenen antibakteriellen Wirkstoffen unterschiedlich verhalten.

1. Methodik

Entsprechende Versuche wurden an 9 ausgewachsenen Kaninchen mit gesunden Augen nach der Methode von ULLERICH und DURCHSCHLAG in der Modifikation von KÜCHLE vorgenommen.

Nach Anästhesie durch 2 Tropfen 3%igen Cornecains (Farbwerke "Hoechst" wurde in den Bindehautsack vorsichtig eine der Hornhautkrümmung entsprechend gebogene Leichtmetallschale mit einem zentralen, kreisrunden Loch von 6 mm Durchmesser eingeführt und anschließend die von der Schablone unbedeckte

Hornhautmitte durch mehrmaliges leichtes Bestreichen mit dem Dampfkauter nach WESSELY kauterisiert. Dadurch entstand ein kreisrunder Epitheldefekt, der sich nach Einbringen einer Spur 1%igen Fluoresceinlösung in den Bindehautsack intensiv grün anfärbte. Die Fläche des anfärbbaren Hornhautbereiches wurde in allen Versuchen stets unmittelbar nach der Kauterisation und dann in den ersten 24 Stunden in 3 ständigem Abstand, anschließend alle 4 Stunden ausgemessen. Unmittelbar darauf erfolgte jeweils die Applikation der auszutestenden Salben. Dazu wurde ein ca 7 mm langer Salbenstreifen in der Form, wie er sich aus der Tube entleerte, in die untere Übergangsfalte des Bindehautsackes gebracht. Die Lider wurden nach der Applikation für eine kurze Zeit geschlossen gehalten,um eine möglichst gute Verteilung der Salbe zu gewährleisten. In den letzten Stunden der Abheilung der Defekte wurde öfters gemessen,um den genauen Endpunkt der Abheilung zu erhalten. Die Messung selbst wurde durch Anlegen eines in Zellophan eingeritzten Millimeterrasters an die verschiedenen Durchmesser der grün angefärbten Defektfläche vorgenommen, um danach die Fläche des anfärbbaren Hornhautbereiches nach den Formeln für die Flächenberechnung einfacher geometrischer Figuren zu ermitteln. Ein solches Verfahren ließ genauere Ergebnisse erwarten als eine annähernde Schätzung der Flächengröße unter Bezug auf eine oft nur mit großer Willkür anzunehmende Kreisform. Die auf genannte Weise errechneten Flächengrößen wurden dann jeweils mit dem Ausgangswert (Defektgröße unmittelbar nach der Kauterisation = 100 %) in Beziehung gesetzt und als dessen prozentuale Änderungsgrößen auf der Ordinate der erstellten Abheilungskurven (Abszisse = Zeit in Stunden) eingetragen. Bei sämtlichen Tieren wurden stets an beiden Augen Kauterdefekte gesetzt und anschließend an einem Auge eine Prüfsubstanz getestet, während das andere als Kontrollauge die gleiche Zahl von Applikationen der Salbengrundlage erhielt. Dadurch wurden Fehlbeurteilungen vermieden, die durch individuelle Unterschiedlichkeiten der Regenerationsfähigkeit des Hornhautepithels einzelner Tiere hätten zustande kommen (JUSELIUS) oder sich durch etwaige Effekte der Salbengrundlage hätten ergeben können. Ferner entstanden durch die Behandlung an beiden Augen etwa gleich starke mechanische Alterationen, die somit bei vergleichenden Untersuchungen vernachlässigt werden konnten (POST).

Die in geschilderter Weise erhaltenen Abheilungskurven, welche ziemlich exakte Rückschlüsse auf die Epithelregeneration der Cornea unter verschiedenen Versuchsbedingungen erlauben, wurden dann zu dem von KÜCHLE an einer großen Zahl von Tieren erhaltenen "Normband" in Beziehung gesetzt. Dieses "Normband" setzt sich aus den Abheilungskurven von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen zusammen. Die mittels gleicher Methoden gesetzten Epithel-

läsionen heilten im Verlauf von frühestens 32 bis spätestens 56 Stunden ab.

Die Hemmung oder Förderung des Epithelschlusses durch die einzelnen Prüfstoffe, wurden anhand der Lage der mit ihnen erzielten Abheilungskurven im Vergleich zum "Normband" beurteilt.

2. Versuche und ihre Ergebnisse

a) Wirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst" auf die Epithelregeneration der Hornhaut

Bei 6 ausgewachsenen Kaninchen (K 61; 62; 63; 64; 66; 67) wurde die Epithelabrasio und die Salbenapplikation nach den oben beschriebenen Methoden vorgenommen. In den Abbildungen 1-6 ist der Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels am rechten "Versuchs-Auge" und am linken, nur mit der Combison-Augensalben-Grundlage behandelten "Kontroll-Auge", graphisch dargestellt.

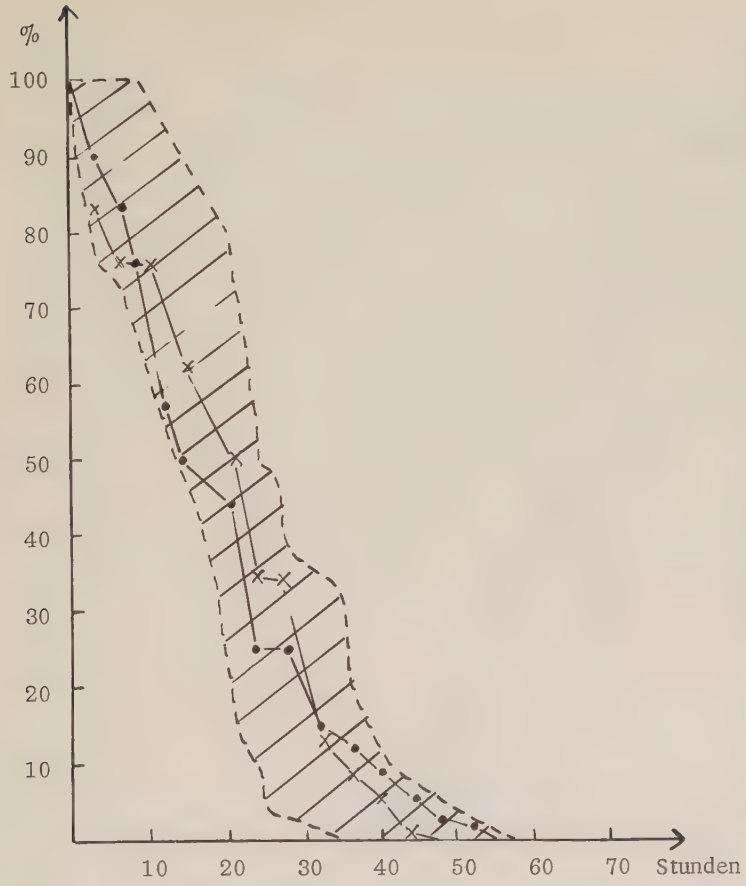

Abb. 1 K 61: Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels

(•–•–•) RA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst"; Abheilungsdauer 55 Stunden

(x–x–x) LA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalben-Grundlage - Abheilungsdauer 47 Stunden

Abszisse: Zeit in Stunden

Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100 %)

Zwischen-Fläche:
Bereich des Normalbandes von KÜCHLE (Abheilungskurven von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen)

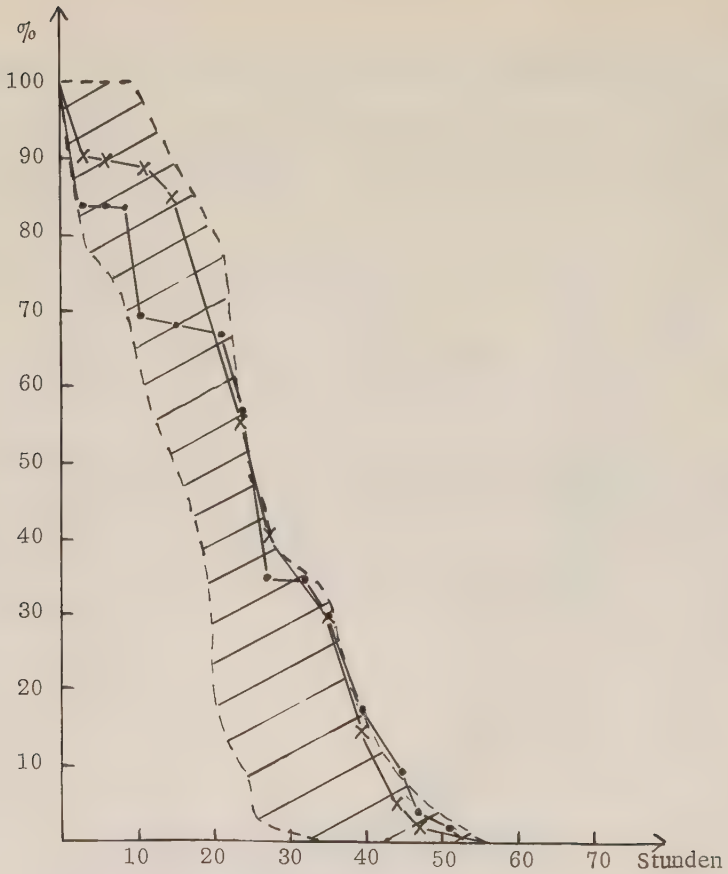

Abb. 2 K 62: Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels
(•–•–•) RA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst"; Abheilungsdauer 55 Stunden

(x–x–x) LA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalben-Grundlage; Abheilungsdauer 57 Stunden

Abszisse: Zeit in Stunden
Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100 %)
Zwischen-Fläche:
Bereich des Normbandes von KÜCHLE (Abheilungskurven von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen)

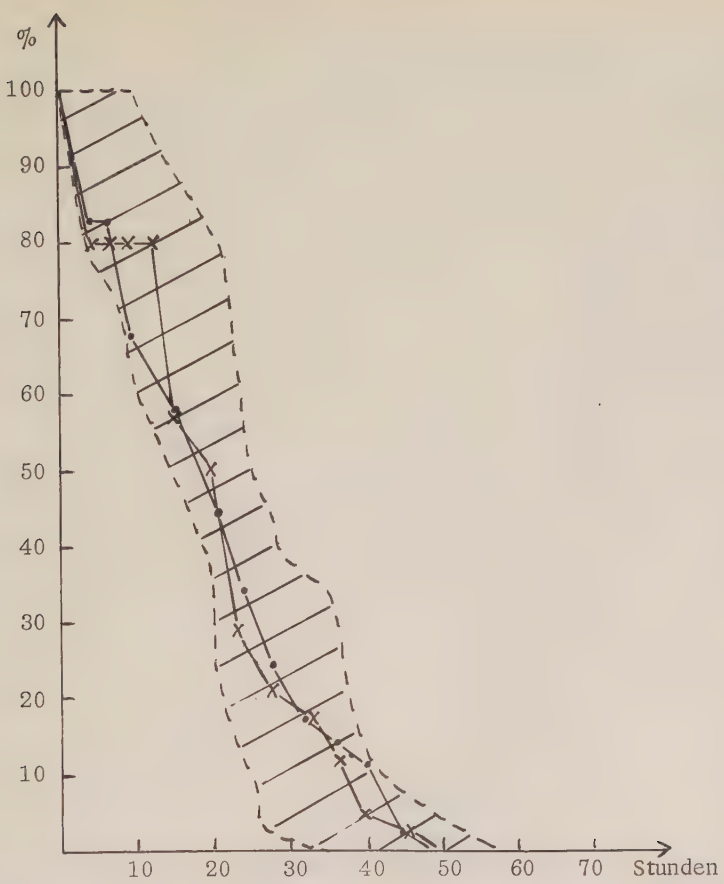

Abb. 3 K 63: Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels

(•–•–•) RA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst"; Abheilungsdauer 49 Stunden

(x–x—x) LA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalben-Grundlage; Abheilungsdauer 47 Stunden

Abszisse: Zeit in Stunden

Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100 %)

Zwischen-Fläche:
Bereich des Normbandes von KÜCHLE (Abheilungskurven von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen)

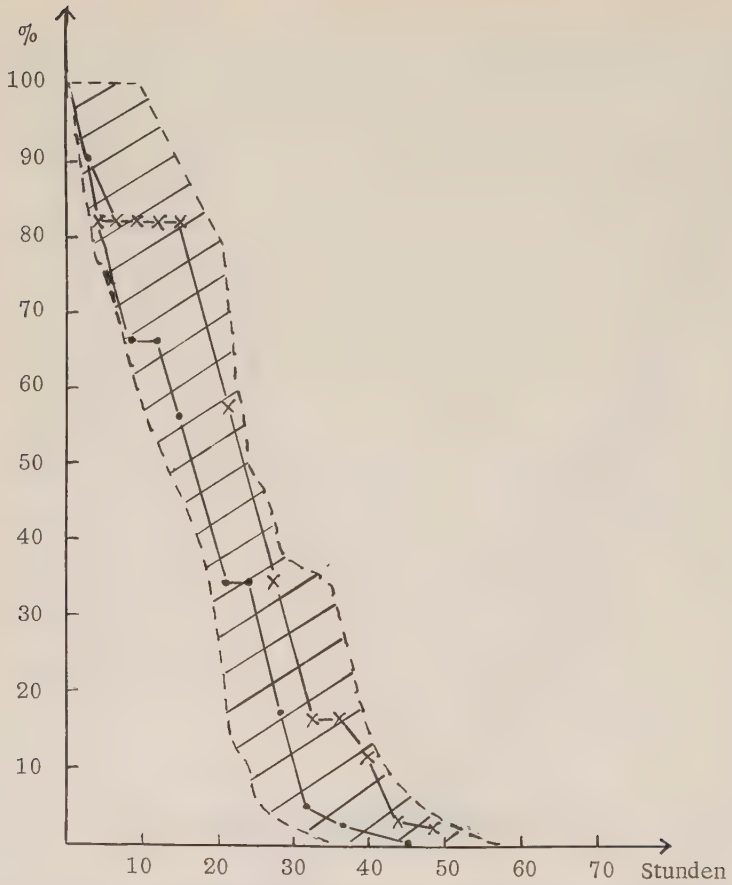

Abb. 4 K 64; Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels

(·—·—·) RA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst"; Abheilungsdauer 45 Stunden

(×—×—×) LA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalben-Grundlage; Abheilungsdauer 45 Stunden

Abszisse: Zeit in Stunden

Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100 %)

Zwischen-Fläche:

Bereich des Normbandes von KÜCHLE (Abheilungskurven von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen)

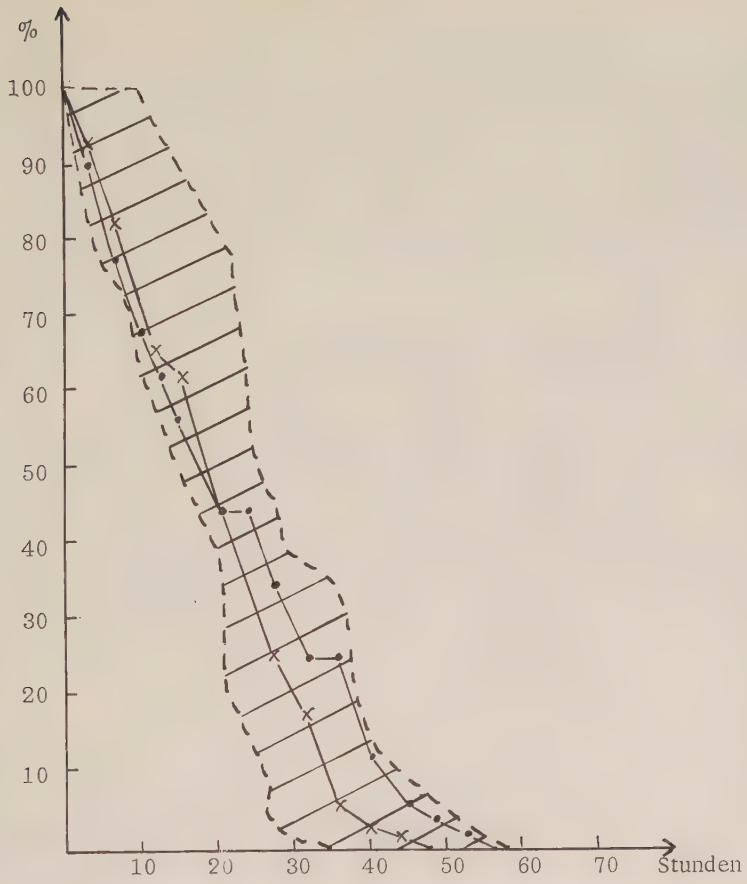

Abb. 5 K 66; Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels
(·—·—·) RA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst"; Abheilungsdauer 56 Stunden

(x—x—x) LA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalben-Grundlage; Abheilungsdauer 47 Stunden

Abszisse: Zeit in Stunden
Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100 %)
Zwischen-Fläche:
Bereich des Normbandes von KÜCHLE (Abheilungskurven von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen)

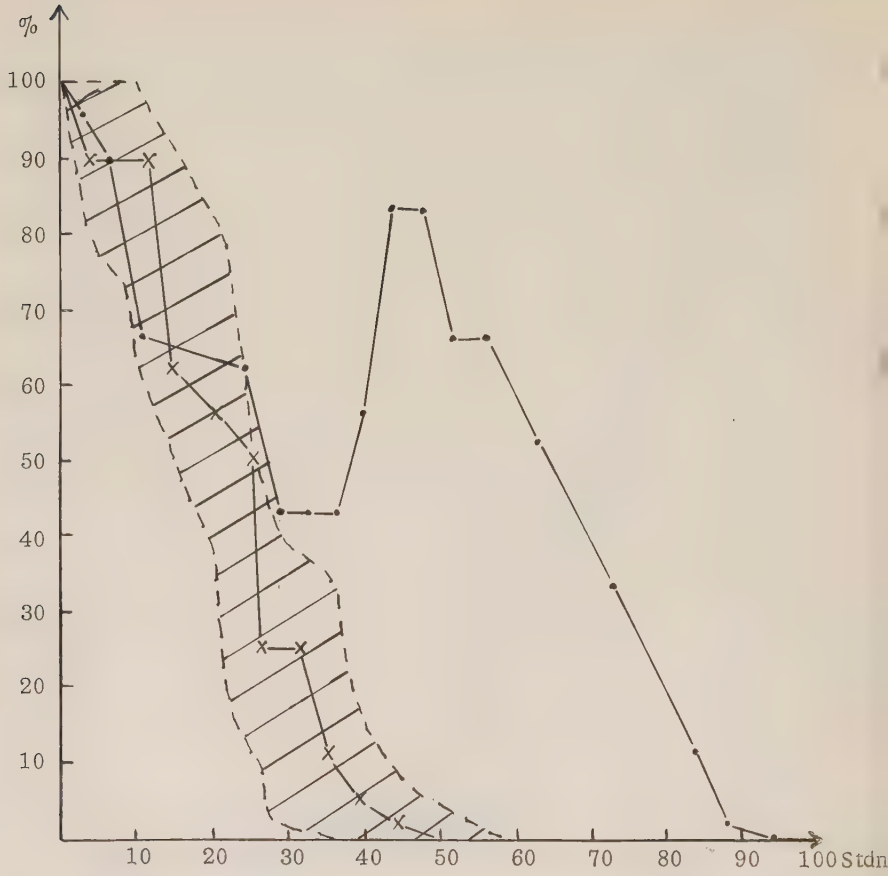

Abb. 6 K 67; Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels
(·— · —) RA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst"; Abheilungsdauer 93 Stunden

(x— x—) LA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalben-Grundlage; Abheilungsdauer 49 Stunden

Abszisse: Zeit in Stunden
Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100 %)
Zwischen-Fläche:
Bereich des Normbandes von KÜCHLE (Abheilungskurven von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen)

Die in den Abbildungen 1-6 dargestellten Abheilungskurven lassen erkennen, daß sowohl die mit Combison-Augensalbe "Hoechst" behandelten "Versuchs-Augen"als auch die mit Combison-Augensalben-Grundlage behandelten "Kontroll-Augen" einen sehr gleichmäßigen Heilungsverlauf zeigen und mit einer Ausnahme alle im Bereich des "Normbandes" lagen. Bei K 67 kam es am rechten Auge durch Selbstverletzung des Tieres zu einer Vergrößerung des Defektes und damit zu einer Verzögerung der Abheilung, die aus Abb. 6 deutlich zu erkennen ist.

b) Wirkung von 0,25 %iger Prednisolon-Augensalbe auf die Epithelregeneration der Hornhaut

Bei 3 ausgewachsenen Kaninchen (K 86; 90; 290) wurde die Epithelabrasio und die Salbenapplikation wie oben beschrieben durchgeführt.

Jede der folgenden Abbildungen 7-9 zeigt in ihren beiden Kurven den Verlauf der Epithelregeneration am rechten "Versuchsauge" und am linken "Kontrollauge" jeweils eines Tieres.

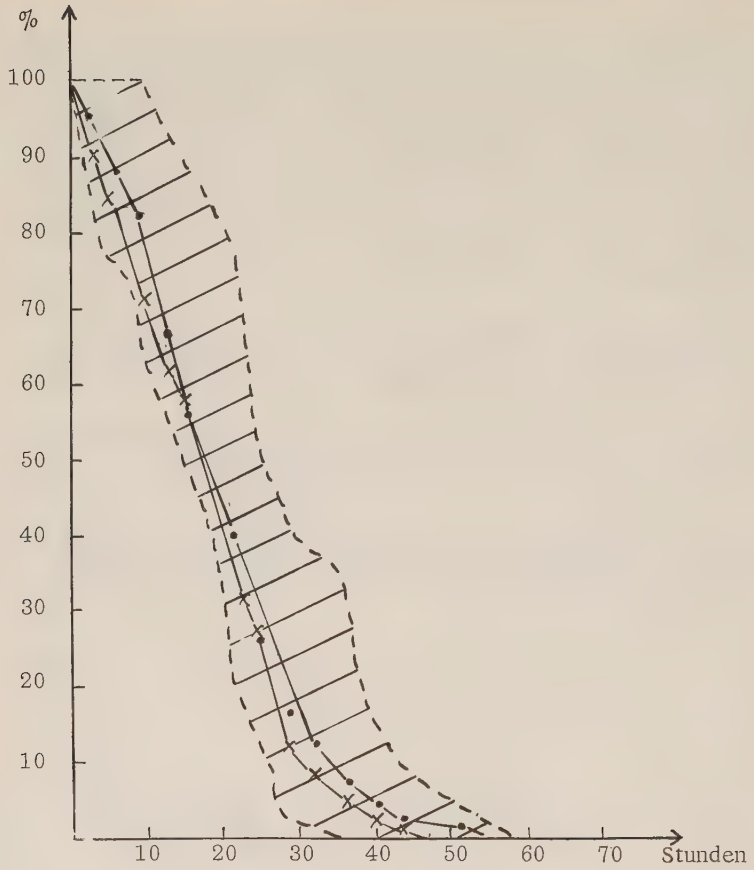

Abb. 7 K 86; Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels
(• — • —) RA.: unter Einwirkung von Prednisolon-Augensalbe; Abheilungsdauer 54 Stunden

(x — x — x) LA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalben-Grundlage; Abheilungsdauer 49 Stunden

Abszisse: Zeit in Stunden
Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100 %)
Zwischen-Fläche:
Bereich des Normbandes von KÜCHLE (Abheilungskurven von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen)

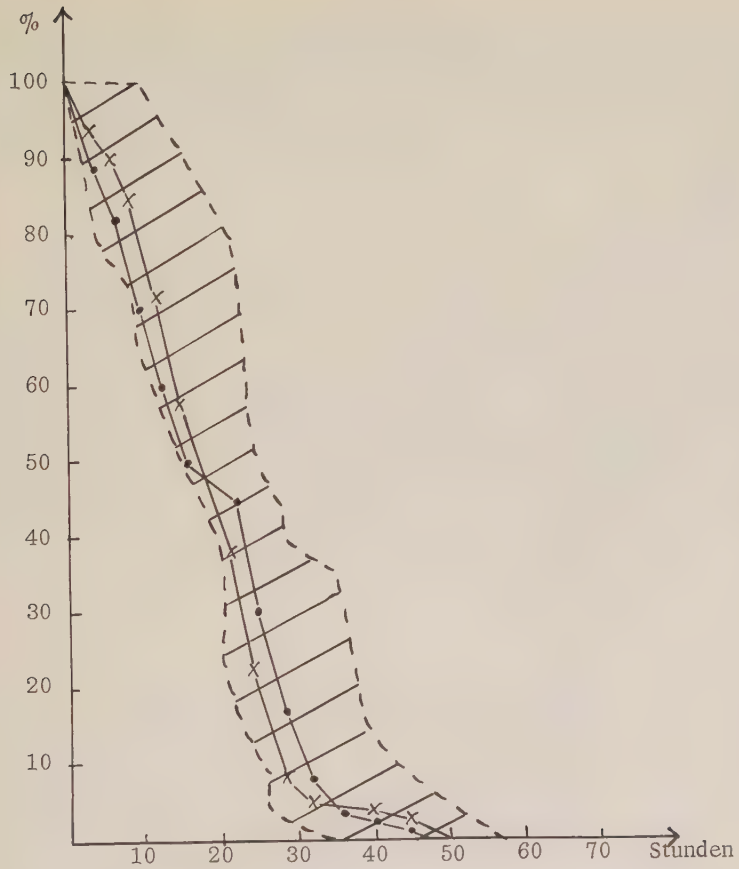

Abb. 8 K 90; Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels
(•– •–•) RA.: unter Einwirkung von Prednisolon-Augensalbe; Abheilungsdauer 46 Stunden

(x–x–x) LA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalben-Grundlage; Abheilungsdauer 50 Stunden

Abszisse: Zeit in Stunden
Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100 %)
Zwischen-Fläche: Bereich des Normbandes von KÜCHLE (Abheilungskurven von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen)

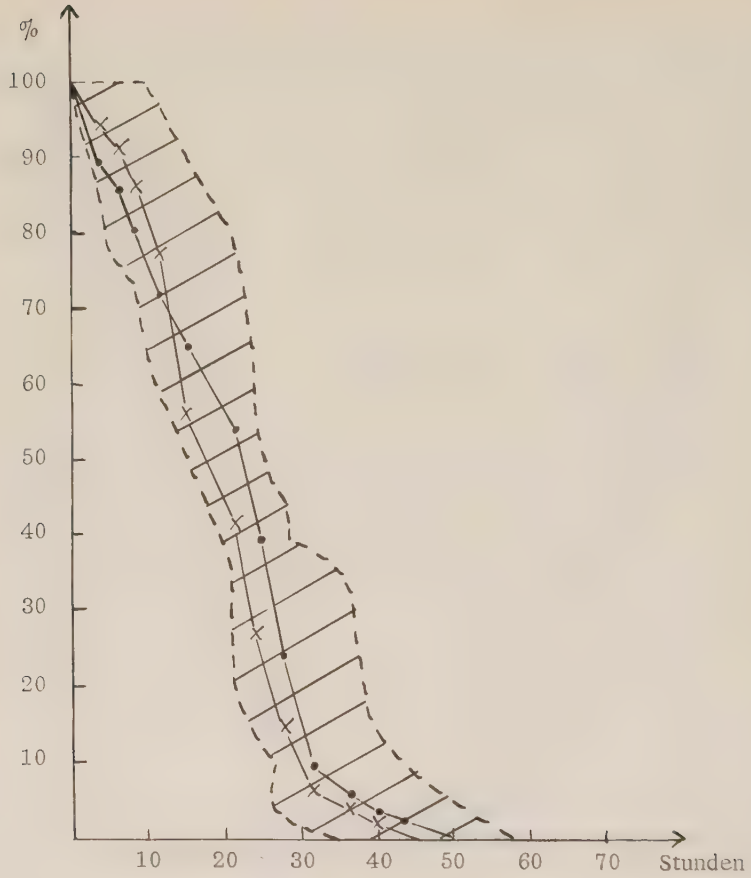

Abb. 9 K 290; Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels
(•—•—•) RA.: unter Einwirkung von Prednisolon-Augensalbe; Abheilungsdauer 52 Stunden

(x—x—x) LA.: unter Einwirkung von Combison-Augensalben-Grundlage; Abheilungsdauer 46 Stunden

Abszisse: Zeit in Stunden
Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100 %)

Zwischen-Fläche: Bereich des Normbandes von KÜCHLE (Abheilungskurven von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen)

In den Abbildungen 7-9 bringen die Abheilungskurven zum Ausdruck, daß der Verlauf der Epithelregeneration unter Prednisolon-Einwirkung gleichmäßig und kontinuierlich ist. Sämtliche Kurven sind innerhalb des "Normbandes" gelegen. Die Dauer der Abheilung liegt zwischen 46-54 Stunden.

B. Die Keratitis anaphylactica des Kaninchenauges

Neben den eingangs erwähnten Autoren haben bereits frühere Untersucher wie VOGEL und WOODS an diesem Entzündungsmodell die antiphlogistische Wirksamkeit des Cortisons getestet. Diese Form der Hornhautentzündung wurde erstmals 1911 von WESSELY und wenig später von V. SZILY und ARISAWA näher studiert. Sie ist sowohl mit großer Regelmäßigkeit auszulösen als auch in der Stärke der entzündlichen Reaktion nach Art der gewählten Versuchsbedingungen weitgehend vorauszubestimmen. Diese Eigenschaften und die fast vollkommene Reversibilität des krankhaften Geschehens machen die Keratitis anaphylactica zu einem idealen Objekt für vergleichende Untersuchungen.

1. Methodik

Die Erzeugung der anaphylaktischen Keratitis erfolgte an jeweils beiden Augen der Tiere durch Injektion von sterilem Pferdeserum (Equiserin "Behring") und Reinjektion desselben am 14. Tag nach der ersten intracornealen Injektion. Die Seruminjektionen in die Hornhaut wurden mit feinster Kanüle (Nº 20) in folgender Weise vorgenommen: Nach zweimaliger Oberflächenanästhesie mit 3%igem Cornecain wurde die Nadel am oberen Limbusumfang möglichst tangential in die Hornhaut eingeführt und intralamellär bis in das Pupillargebiet vorgeschoben; danach wurde durch kräftigen Druck auf den Stempel der Tuberkulinspritze, in der oberen Hornhauthälfte eine Serumquaddel von etwa 6 mm Durchmesser gesetzt; dabei betrug die injizierte Serummenge 0,1-0,15 ccm. Für jede Versuchsreihe wurde eine neue Flasche Equiserin geöffnet. Spritzen und Nadeln waren steril und wurden jeweils nur für eine Injektion verwandt. Auf diese Weise wurden Infektionen, die die Beurteilung der Versuchsergebnisse hätten erschweren oder unmöglich machen können, vermieden.

2. Auswertung der Versuchsergebnisse

Um das Ausmaß der Entzündung zahlenmäßig zu erfassen und damit Vergleiche und graphische Darstellung zu ermöglichen, wurden in genauer Anlehnung an

das Vorgehen von KÜCHLE 7 Reaktionsgrade unterschieden.

Die Zuordnung der erhobenen Einzelbefunde zu den entsprechenden Reaktionsgraden erfolgt dabei nach folgenden Gesichtspunkten:

keine Entzündung

= Reaktionsgrad 0: Auge bleibt reizfrei; Hornhaut bis auf zarte Stichkanaltrübung klar; tiefere Augenabschnitte unauffällig;

leichte Entzündung

= Reaktionsgrad 1: Geringe pericorneale Injektion; Hornhaut bis auf zarte hauchige Trübung der Stichkanalumgebung klar; Iris unauffällig;

oder
= Reaktionsgrad 2: Mäßige ziliare Injektion, feinere Hornhauttrübung, die das Injektionsgebiet nicht überschreitet; Iris wenig hyperämisch, Pupille nicht oder kaum verengt; Kammerwasser höchstens hauchig getrübt;

mittelschwere Entzündung

= Reaktionsgrad 3: Deutliche ziliare Injektion; dichtere Trübung der Hornhaut im Injektionsgebiet, die mehrere Tage anhält und in deren Bereich sich später das Randschlingennetz der Bindehaut etwas vorschiebt; deutliche Kammerwassertrübung; Irishyperämie, etwas enge Pupille;

oder
= Reaktionsgrad 4: Starke gemischte Injektion; dichtere Hornhauttrübung im Injektionsbereich, in die später Gefäße einsprossen; zartere Trübung der übrigen Hornhaut, die häufig den Limbusumfang bevorzugt; deutliche Hyperämie und Reliefvergröberung der Iris, Pupille eng; etwas Exsudat in der Vorderkammer;

schwere Entzündung

= Reaktionsgrad 5: Sehr starke gemischte Injektion; ausgedehnte dichtere Hornhauttrübung mit nachfolgender deutlicher Vasku-

larisation; Iris stark hyperämisch, Pupille eng; reichlich Exsudat in der Vorderkammer;

oder

= Reaktionsgrad 6: Sehr starke gemischte Injektion dichtere Trübung der gesamten Hornhaut mit späterer Vaskularisation; deutliche Entzündungserscheinungen an den nur noch verschwommen einzusehenden tieferen Augenabschnitten;

oder

= Reaktionsgrad 7: Maximaler Reizzustand; totale dichte Hornhauttrübung, die den Einblick in die tieferen Augenabschnitte verwehrt; später meist starke Vaskularisation der Hornhaut, die von allen Seiten her bis ins Parazentrum reicht;

Für die Gesamtbeurteilung des Entzündungsbildes war jeweils in erster Linie der Hornhautbefund ausschlaggebend. Für die Zuordnung zu den aufgeführten Reaktionsgraden, genügte das Vorhandensein des größten Teiles der sie kennzeichnenden Veränderungen.

Die fortlaufende tägliche Beobachtung der einzelnen Tiere ergab nun Zahlenreihen, deren Summe, als "Entzündungszahlen" miteinander vergleichbar waren.

Dieser Versuch der quantitativen Erfassung entzündlicher Phänomene ist nur mit der Einschränkung zulässig, daß diese Zahlen keine Symbole objektiver Messergebnisse sind, sondern nur Hilfen zur vereinfachten Wiedergabe subjektiver Wahrnehmungen (KÜCHLE).

3. Eigene Versuche und ihre Ergebnisse

a) Der Ablauf der Keratitis anaphylactica unter Einwirkung von Combison-Augensalbe

In beiden Augen erhielten 6 Tiere (K 89; 95; 99; 100; 281; 285) die 1. Serumininjektion wie oben beschrieben in die Hornhaut. Ein Auge diente jeweils als "Kontrollauge" und wurde daher nicht behandelt. Bei den Tieren (K 100; 281; 285) war

dies das linke, bei den Tieren (K 89; 95; 99) das rechte Auge. Am anderen, dem "Versuchsauge" erhielten alle Kaninchen fünf mal täglich Combison-Augensalbe appliziert. Bei 4 Tieren (K 89; 95; 99; 285), die nach dieser Maßnahme am mit Combison behandelten und am unbehandelten Auge keinen deutlich unterschiedlichen Entzündungsverlauf erkennen ließen, wurde 14 Tage später intracorneal am ersten Ort der Allergenzufuhr eine zweite Seruminjektion vorgenommen.

Das Ausmaß der beobachteten entzündlichen Reaktionen gibt die folgende Tabelle 1 wieder:

Tabelle 1

Verlauf der Keratitis anaphylactica unter Applikation von Combison-Augensalbe

Tier-Nr.	Auge	Therapie (Salben)	Reaktionsgrade vom 1.-14.Tage nach der I.Seruminjektion	"Entzündungszahl" ∑14 Tagen	Reinjektion (II.Seruminj.)	Reaktionsgrade vom 15.-31.Tage nach der I.Seruminjektion bzw. vom 1.-17 Tage nach der II.Seruminjektion	"Entzündungszahl" ∑31 Tagen
100	R.A.:	Combison	1 1 1 1 1 2 2 2 1 1 2 2 2 2	21	nein	2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0	32
	L.A.:	unbehandelt	1 1 1 2 3 3 4 4 4 4 5 5 5 4	46	nein	5 5 4 3 3 4 5 5 5 5 5 4 4 4 3 3 3	116
281	R.A.:	Combison	1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 1	6	nein	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0	16
	L.A.:	unbehandelt	1 1 1 0 0 0 0 1 2 2 3 4 4 4	23	nein	5 5 5 5 5 5 4 4 4 3 3 3 3 3 3 2 2 2	87
285	R.A.:	Combison	1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	3	ja	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0	13
	L.A.:	unbehandelt	1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	3	ja	2 3 3 3 3 3 3 2 2 1 1 1 0 0 0 0 0 0	27
89	L.A.:	Combison	3 3 3 3 3 3 3 2 2 1 1 1 1 1	30	ja	4 4 4 3 3 3 3 3 3 3 2 1 0 0 0 0 0 0	66
	R.A.:	unbehandelt	1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 3 4 4 4	30	ja	5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 4 4 3 3	110
95	L.A.	Combison	2 2 2 1 1 0 0 0 0 0 0 1 1 1	11	ja	2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 1 1 1 0 0 0	36
	R.A.:	unbehandelt	1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 2 3 3 4	14	ja	4 4 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 6 6 6	99
99	L.A.:	Combison	1 1 1 1 0 0 0 1 1 2 2 2 2 2	16	ja	2 2 2 2 2 2 2 2 1 1 1 0 0 0 0 0 0	35
	R.A.:	unbehandelt	1 1 1 1 0 0 0 1 2 2 3 4 4 4	24	ja	5 5 5 5 5 5 4 4 4 4 4 3 3 3 3 3 3	92

Am Tage nach dem Eingriff zeigten sowohl die unbehandelten als auch die behandelten Augen einen mäßigen Reizzustand und eine noch zarte Hornhauttrübung im Injektionsgebiet, die sich in den darauffolgenden Tagen fast völlig oder ganz zurückbildete. Am Ende der ersten oder am Anfang der zweiten Woche nach der Injektion kam es fast bei allen Tieren zum Auftreten eines erneuten, jetzt aber stärkeren Reizzustandes mit einer mittelschweren Keratitis, welche am 14. Tage nach der Serumapplikation meist ihren Höhepunkt erreicht hatte. Eine Ausnahme war K 285; hier bildete sich die Hornhauttrübung auf beiden Augen in wenigen Tagen zurück, danach blieben aber beide Augen bis zur wiederholten Allergeninjektion frei von entzündlichen Erscheinungen. Das Auftreten einer stärkeren Hornhautentzündung mehrere Tage nach dem Abklingen der Injektionsfolgen - die erste Phase des Wessely-Phänomens - kann man als örtliche Serumkrankheit auffassen. Das restliche Allergendepot, welches infolge der Trägheit des Flüssigkeitswechsels in der Cornea noch vorhanden ist, reagiert nach einigen Tagen mit den inzwischen gebildeten spezifischen Antikörpern der angrenzenden Zellen. Das Auftreten von histaminähnlichen Substanzen löst dabei die entzündlichen Vorgänge aus.

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß unter Einwirkung von Combison-Augensalbe das entzündliche Geschehen in der 1. Phase des Wessely-Phänomens, beim Vergleich zum unbehandelten Auge wesentlich gedämpft aber nicht völlig unterdrückt war.

Die durchschnittliche "Entzündungszahl" für die ersten 14 Tage nach der 1. Serumapplikation betrug bei 6 Tieren für die mit Combison-Augensalbe behandelten Augen 14, für die unbehandelten Augen 23. Dieser unterschiedliche Entzündungsablauf zeigt sich besonders anschaulich in den Abb. 11 - 14, welche den Befund der behandelten und unbehandelten Augen von K 100 und K 281 am 14. Tage nach der 1. Seruminjektion darstellen.

Bei den Tieren (K 89; 95; 99; 285) wurde durch Reinjektion von Pferdeserum in die Hornhaut eine weitere lokale Gewebsreaktion ausgelöst. Die unbehandelten Augen zeigten, mit einer Ausnahme (K 285), am 17. Tage nach der 2. Allergeninjektion eine mittelschwere Keratitis. In den Augen von K 285 war die Reaktion der Hornhaut sowohl nach der ersten wie auch nach der zweiten Seruminjektion im Vergleich zu den anderen Tieren wesentlich geringer. Die mit Combison-Augensalbe behandelten Augen waren durchschnittlich am 11. Tage nach der 2. Seruminjektion reizfrei.

Als mittlere Entzündungszahl von 4 Tieren fand sich nach zweimaliger Allergeninjektion während insgesamt 31 Tagen unter Behandlung mit Combison-Augensalbe ein Wert von 38; bei den unbehandelten "Kontrollaugen" ein solcher von 82. In den Abb. 15 - 18 kommt die ausgezeichnete antiphlogistische Wirksamkeit der Combison-Augensalbe "Hoechst" wieder besonders gut zum Ausdruck.

Eine graphische Darstellung aller Ergebnisse dieser Versuchsreihe gibt Abb. 10. Hier sind die an den "Versuchs-" und "Kontrollaugen" von 6 Tieren über einen Zeitraum von 31 Tagen beobachteten Reaktionsgrade aufgezeichnet. Das Ausmaß der Entzündungshemmung durch Combison-Augensalbe "Hoechst" beträgt beim Vergleich mit den unbehandelten "Kontrollaugen" unter Berücksichtigung der dargestellten Flächengrößen 63 %.

Abb. 10 Ausmaß der täglich beobachteten entzündlichen Veränderungen an den vorderen Augenabschnitten während eines Zeitraumes von 31 Tagen nach ein- bzw. zweimaliger Seruminjektion in die Cornea. (Mittelwerte von je 6 Augen)

Gesamtfläche: Summe der Reaktionsgrade der "Kontrollaugen"

Schraffierte Fläche: Summe der Reaktionsgrade der mit Combison-Augensalbe behandelten Augen.

Nicht schraffierte Fläche:

Ausmaß der Entzündungshemmung durch Combison-Augensalbe "Hoechst". Diese Fläche beträgt 63 % der Gesamtfläche.

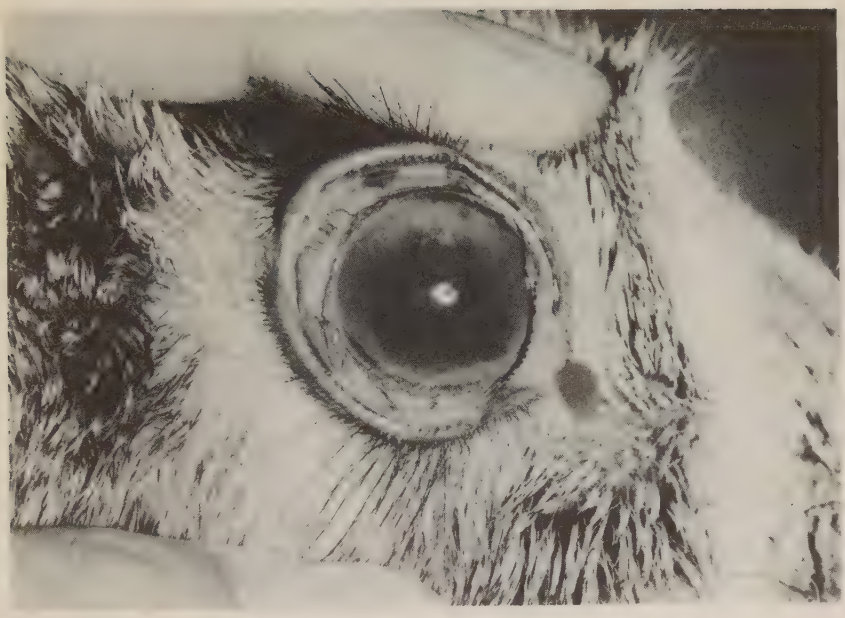

Abb. 11:

K 100; re. Auge:

am 14. Tage nach der 1. Serum-injektion bei täglich fünfmaliger Applikation von Combison-Augen-salbe; mäßige Injektion, zarte Trübung des Injektionsgebietes, geringe Irishyperämie, Grad II

Abb. 12:

K 100; li. Auge: am 14. Tage nach der 1. Serum-injektion, unbehandelt; starke gemischte Injektion, fast vollständige Hornhauttrübung, Grad V

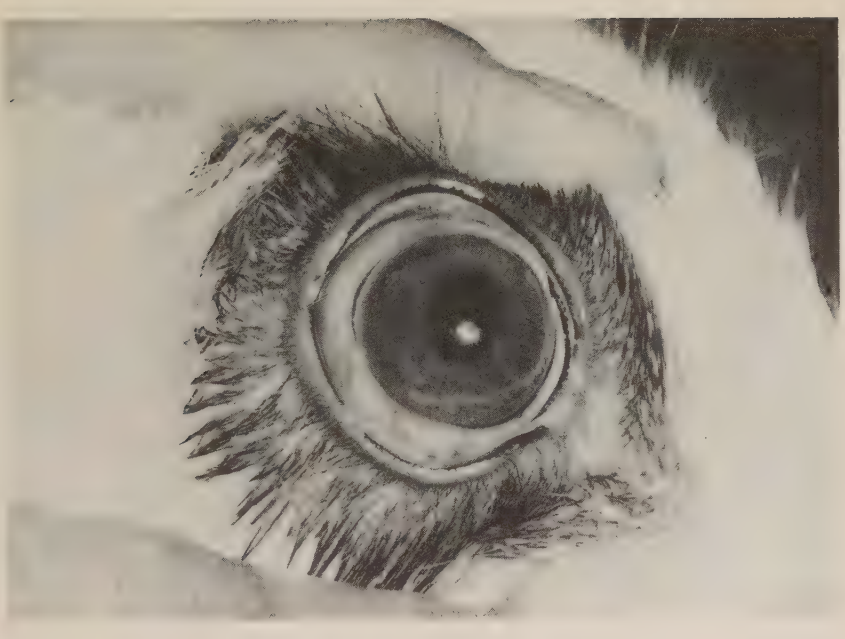

Abb. 13:

K 281; re. Auge: am 14. Tage nach der 1. Seruminjektion bei täglich fünfmaliger Applikation von Combison-Augensalbe; ganz geringe pericorneale Injektion, leichte Trübung im Einstichgebiet, Grad I

Abb. 14:

K 281; li. Auge: am 14. Tage nach der 1. Seruminjektion, unbehandelt; starke gemischte Injektion, stärkere Irishyperämie, Hornhaut diffus getrübt, vor allem im ganzen Limbusumfang, Grad IV

Abb. 15:

K 95; li. Auge: am 8. Tage nach der 2. Serum-injektion fünfmaliger Applikation von Combison-Augensalbe; nur zarte Hornhauttrübung oben mit einzelnen einsprossenden Gefässen, Grad II

Abb. 16:

K 95; re. Auge:

am 8. Tage nach der 2. Serum-injektion, unbehandelt; stark gereizt, 2 mm breites Vascularisationsband, oben stärkere diffuse Hornhauttrübung, Irishyperämie, Pupille eng, Grad V

Abb. 17:

K 99; li. Auge: am 8. Tage nach der 2. Seruminjektion bei täglich fünfmaliger Applikation von Combison-Augensalbe; reizfrei, zarte Hornhauttrübung oben, noch leichte Irishyperämie, etwas Pupillarexsudat, Grad II

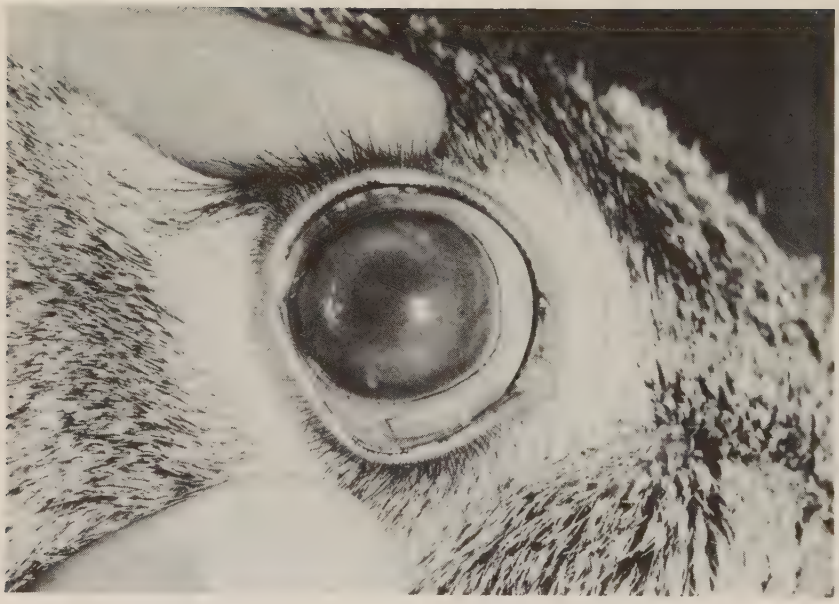

Abb. 18:

K 99; re. Auge: am 8. Tage nach der 2. Serum-injektion, unbehandelt; mäßig gereizt, 2 mm breites Vascularisationsband, von oben her mäßig starke, diffuse Trübung der gesamten Hornhaut, Iris verwaschen, Pupille eng, Grad IV

Tabelle 2

Verlauf der Keratitis anaphylactica unter 0,25 %iger Prednisolonsalbe

Tier-Nr.	Auge	Therapie (Salben)	Reaktionsgrade vom 1.-14.Tage nach der I.Seruminjektion	"Entzündungszahl" ∑14 Tagen	Reinjektion (II.Seruminj.)	Reaktionsgrade vom 15.-31.Tage nach der I.Seruminjektion bzw. vom 1.-17 Tage nach der II.Seruminjektion	"Entzündungszahl" ∑31 Tagen
290	R.A.:	Prednisolon	2 2 2 3 3 3 3 3 2 1 1 0 0 0	25	ja	3 4 4 4 4 3 2 2 2 2 2 2 1 1 0 0 0	61
	L.A.:	Salbengrundlage	2 1 1 1 1 1 1 1 2 2 2 3 3 3	24	ja	4 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 4 4 4 4 4	102
90	R.A.:	Prednisolon	1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	3	ja	2 2 2 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0	15
	L.A.:	Salbengrundlage	1 1 1 0 0 0 1 1 2 2 2 1 1 1	14	ja	3 4 4 3 2 2 2 2 2 3 3 3 3 2 2 2 2	58
86	R.A.:	Prednisolon	1 1 1 2 2 3 4 4 3 3 2 1 0 0	27	ja	3 4 4 4 4 2 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0	54
	L.A.:	Salbengrundlage	3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 2 2 2	39	ja	5 6 6 5 5 5 5 5 5 4 4 3 3 2 2 2 2	108
269	L.A.:	Prednisolon	2 2 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	5	ja	1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	12
	R.A.:	Salbengrundlage	2 2 2 1 1 0 0 1 2 2 2 1 1 1	18	ja	3 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4	85
81	L.A.:	Prednisolon	1 0 0 0 0 0 1 1 2 2 2 1 1 1	12	ja	3 4 4 3 2 2 2 2 1 1 1 1 1 1 1 0 0	41
	R.A.:	Salbengrundlage	1 0 0 0 0 0 1 1 2 2 2 1 0 0	10	ja	3 4 4 3 2 2 2 2 1 1 1 1 1 0 0 0 0	37
66	L.A.:	Prednisolon	1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0	5	ja	2 2 2 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	13
	E.A.:	Salbengrundlage	1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0	7	ja	2 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 2 1 0 0	49

b) Der Ablauf der Keratitis anaphylactica unter Einwirkung der Prednisolon-Wirkungskomponente und der Salbengrundlage von Combison-Augensalbe "Hoechst"

Wie oben ausführlich beschrieben, erhielten 6 Tiere (K 66; 81; 86; 90; 269; 290) auf beiden Augen die 1. Seruminjektion in die Hornhaut. Bei sämtlichen Tieren wurde am 14. Tage nach der 1. Seruminjektion am Ort der ersten Allergenzufuhr diese Maßnahme wiederholt. Die "Kontrollaugen" (K 66 re.; 81 re.; 86 li. und 90 li.; 269 re.; 290 li.) wurden 5 mal täglich nur mit der Combison-Salbengrundlage behandelt; an den anderen Augen wurde ebenso oft 0,25 %ige Prednisolonaugensalbe angewendet. Folgende Tabelle 2 zeigt das unter diesen Versuchsbedingungen beobachtete Ausmaß der entzündlichen Reaktionen:

Aus Tabelle 2 geht hervor, daß bei K 90 und K 269 unter Behandlung mit Prednisolon-Salbe die 1. Phase des Wessely-Phänomens vollkommen unterdrückt wurde. In dem mit Prednisolonsalbe behandelten Auge von K 290 zeigt sich in den ersten Tagen nach der Injektion weniger eine Entzündung als eine verzögerte Resorption des Injektionsmaterials. Während bei 5 Tieren unter Prednisolonanwendung die Keratitis anaphylactica wesentlich schwächer ausgeprägt war als an den nur mit Salbengrundlage behandelten Kontrollaugen, ließ nur K 81 sowohl nach der 1. als auch 2. Allergeninjektion eine Beeinflussung des Entzündungsablaufes durch diesen Wirkstoff vermissen.

Die mittlere "Entzündungszahl" für die 14 Tage nach der 1. Seruminjektion betrug für die nur mit Salbengrundlage behandelten Augen 19, für die mit Prednisolon-Salbe behandelten dagegen nur 13. Anschaulich zum Ausdruck kommt die Wirkung der Prednisolon-Salbe in den Abb. 20 und 21, welche das "Versuchs-" und das "Kontrollauge" von K 290 am 14. Tage nach der 1. Seruminjektion zeigen. In den 17 Tagen nach der 2. Seruminjektion war der Entzündungsablauf bei den mit Prednisolon-Salbe behandelten Augen wesentlich verkürzt und in seiner Intensität herabgesetzt.

Die mittlere "Entzündungszahl" der mit Prednisolon-Salbe behandelten Augen aller 6 Tiere betrug während der Gesamtbeobachtungszeit von 31 Tagen 31, die der "Kontroll"-augen dagegen 72. Ein Beispiel vom Unterschied der Stärke einer Keratitis anaphylactica am "Kontroll"- und "Versuchsauge" am 8. Tage nach der 2. Seruminjektion geben die Abbildungen 23 und 22 (re. und li. Auge von K 86).

Eine graphische Darstellung der Ergebnisse dieser Versuchsreihe gibt Abb. 19; das Ausmaß der Entzündungshemmung durch Prednisolon-Augensalbe beim Vergleich mit den nur mit Salbengrundlage behandelten "Kontrollaugen" betrug hier 60 %.

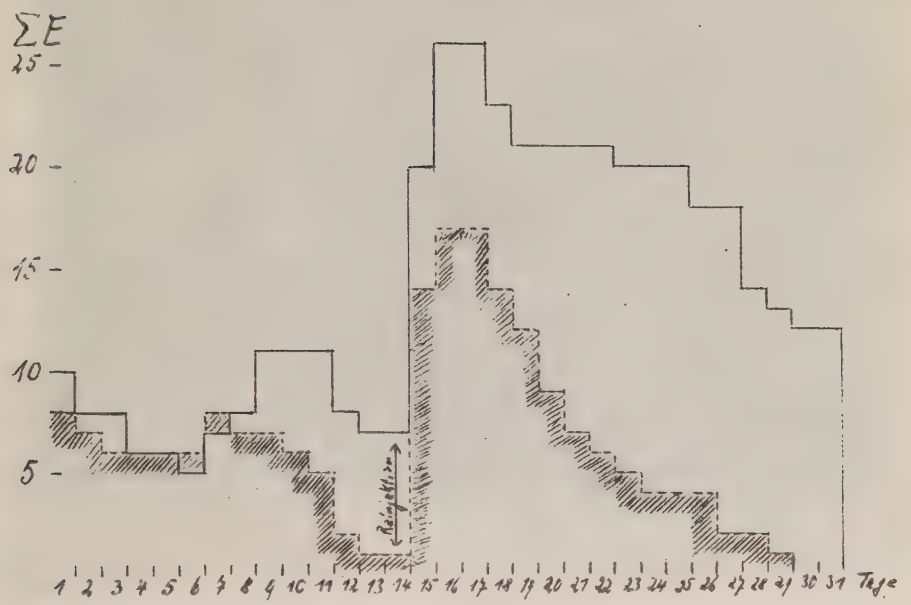

Abb. 19 Ausmaß der täglich beobachteten entzündlichen Veränderungen an den vorderen Augenabschnitten während eines Zeitraumes von 31 Tagen nach 2 maliger Seruminjektion in die Cornea (Mittelwerte von je 6 Augen)

Gesamtfläche: Summe der Reaktionsgrade der mit Salbengrundlage behandelten Augen

Schraffierte Fläche: Summe der Reaktionsgrade der mit Prednisolonsalbe behandelten Augen

Nicht schraffierte Fläche: Ausmaß der Entzündungshemmung durch 0,25%-ige Prednisolonsalbe; diese Fläche beträgt 60 % der Gesamtfläche.

Abb. 20 :

K 290; re. Auge:

am 14. Tage nach der 1. Seruminjektion bei täglich fünfmaliger Applikation von Prednisolon-Augensalbe 0,25 %; reizfrei, Grad 0

Abb. 21:

K 290; li. Auge: am 14. Tage nach der 1. Seruminjektion bei täglich fünfmaliger Applikation von Salbengrundlage; stärkere Injektion, oberflächliche Vascularisation und Trübung im Injektionsgebiet, Pupille eng, etwas Fibrin am Pupillarsaum und am Boden der Vorderkammer, Grad IIII

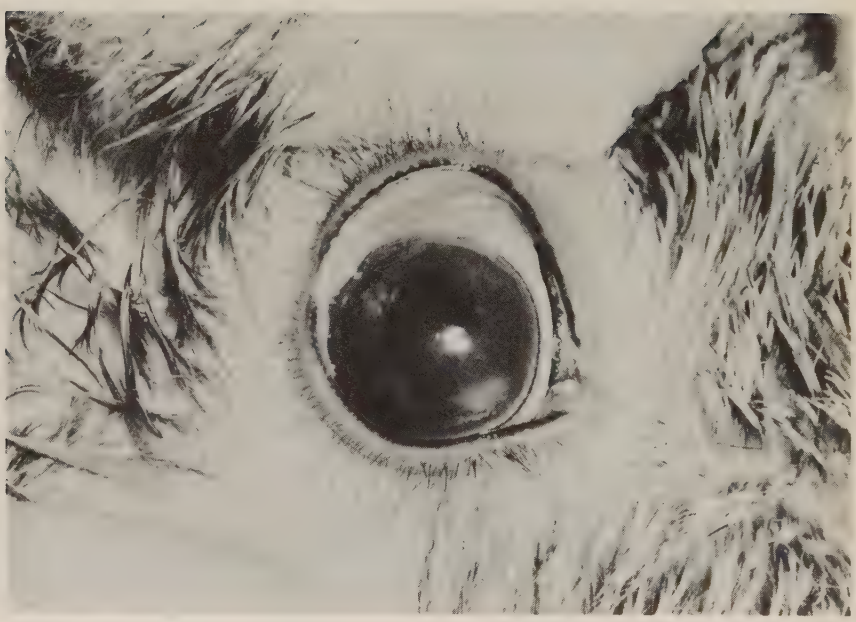

Abb. 22:

K 86; re. Auge: am 8. Tage nach der 2. Seruminkektion bei täglich fünfmaliger Applikation von Prednisolon-Augensalbe 0,25%; fast reizfrei, nur noch zarte Hornhauttrübung oben, Grad I

Abb. 23:

K 86; li. Auge; am 8. Tage nach der 2. Seruminjektion bei täglich fünfmaliger Applikation von Salbengrundlage; noch stärker gereizt, dichtere Trübung fast der gesamten Cornea und Gefäßeinsprossung von oben her, Grad V

C. Die bakterielle Entzündung der vorderen Abschnitte des Kaninchenauges unter Einwirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihren Wirkungskomponenten

Die Corticosteroide werden am Auge schon seit einer Reihe von Jahren mit guten Erfolgen bei nicht bakteriell bedingten Entzündungen angewandt, die vorwiegend durch allergisch-hyperergische Vorgänge fokaler oder noch unbekannter Art bedingt sind. Bei Affektionen der vorderen Augenabschnitte ist die lokale Anwendung, in Form von Tropfen, Salben, Suspensionen oder subconjunctivalen Injektionen die wirksamste Applikationsweise.

Auch bei bakteriellen Infektionen des Auges befürworten seit einigen Jahren eine Reihe von Autoren wie DHURANDER, NIEDERMEIER, ZUGSCHWERDT u.a. neben Antibioticis die zusätzliche Anwendung von Corticosteroiden. In neuerer Zeit sind mehrere solcher Salbenkombinationspräparate im Handel erschienen. Da wir die Entzündung, sowohl als nützlichen Abwehrvorgang, aber auch als übermäßige Reaktion des Körpers kennen, lassen die besonderen Verhältnisse am Auge, wo das wesentliche Ziel jeder Therapie die Erhaltung der Funktion ist, die Unterdrückung eines Zuviel der Entzündung und ihrer möglichen Folgezustände (Vascularisation und Narbentrübung der Hornhaut, Organisation des entzündlichen Exsudates mit Synechien, Schwartenbildung mit Sekundärglaukom) auch bei bakteriellen Entzündungen als wünschenswert erscheinen. Die antibiotische Therapie ist bei bakteriellen Entzündungen eine ursächliche, also der Entfernung der Noxe dienende Behandlung. Es erhebt sich die Frage, ob durch die zusätzliche Gabe von Corticosteroiden die Entzündung in ihrem Heilungsergebnis günstig beeinflußt werden kann, oder ob durch deren Anwendung die Ausbreitung der Infektion gefördert wird. Die folgenden tierexperimentellen Untersuchungen sollten sich mit dieser Frage befassen. Die vergleichende Therapie mit Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihren Wirkungskomponenten wurde, wie später noch näher zu besprechen, an der Staphylokokken- und Pneumokokkeninfektion der vorderen Abschnitte des Kaninchen-Auges durchgeführt. Neomycin, eine Wirkungskomponente der Combison-Augensalbe "Hoechst" ist unwirksam gegen grampositive Keime. Aus diesem Grunde enthält Combison-Augensalbe noch zusätzlich Surfen. Da in der Ophthalmologie die grampositiven Pneumokokken häufig vorkommende Bakterien sind, haben wir Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihre Wirkungskomponenten auch an der experimentellen Pneumokokkeninfektion des Kaninchen-Auges getestet.

1. Methodik

Als Kulturmedium wurde für den zur Infizierung gewählten Staphylokokkus aureus-Stamm Blut-Agar, bei Pneumokokkus Kochblut-Agar benützt. Die Reinkulturen+) wurden alle 7 Tage und jeweils vor Inoculation in die Hornhaut umgeimpft und 24 Stunden im Brutschrank bei 37 Grad Celsius belassen.

Um auch eine Vereinzelung der Keime zu erreichen, wurden gleichzeitig auf folgende Weise mehrere Subkulturen angelegt:

I. Bei in Petri-Schalen erstarrten Nährböden Auftragen der Bakterien, mittels eines Wattetupfers und Verstreichen über die Oberfläche des Nährbodens. Mit dem gleichen Tupfer Bestreichen einer weiteren Platte.

II. Bei schräg in Röhrchen erstarrten Nährböden Ausstrich der mit Keimen beschickten Platinöse und anschließend nochmaliger Anstrich über einem weiteren Schräg-Agar-Nährboden.

Die Dosierung der Bakterienmenge erfolgte mit Hilfe einer Platinöse, die beim Überstreichen über eine 24 Stunden bewachsene Blut- oder Kochblut-Agarfläche so gefüllt wurde, daß an der unteren Fläche das mit Bakterien beladene Kulturmedium vollkommen glatt in der Schlinge lag und sich nach oben halbkugelförmig emporwölbte. Diese "Normalöse" Bakterienmaterial, welche etwa 6-8 Millionen Bakterien enthielt, wurde in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und zwar so, daß man die Bakterienmasse zunächst in einer kleinen Menge Flüssigkeit verrieb und dann allmählich unter Schütteln verdünnte. Bei jeder mit der "Normalöse" hergestellten Bakteriensuspension wurde vor Herstellung einer Verdünnungsreihe die Zahl der Keime bestimmt. Dies geschah durch direkte Auszählung der Bakterien in der Zählkammer, nach vorheriger Verdünnung und Anfärbung mit verd. wässerigem Ziehl'schem Karbolfuchsin, analog den Blutkörperchen. In einigen Fällen, bei Applikation sehr hoher Keimzahlen war es nötig 2 "Normalösen" Bakterienmaterial in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufzuschlemmen.

+) Für die Überlassung der Reinkulturen bin ich Herrn Prof. Dr. Dr. med. H. Eyer, Direktor des Max- v. Pettenkofer-Instituts für Hygiene und Med. Mikrobiologie der Univ. München, zu Dank verpflichtet.

Bei der Inoculation des Bakterienmaterials in die Hornhaut wurde dann folgendermaßen vorgegangen:

1. Injektion von 0,05 bis 0,2 ccm Bakteriensuspension intralamellär in die Hornhaut.

2. Skarifikation der zentralen Hornhautpartie in einem Feld von 2:2 mm (Totale Epithelabrasio), anschließend zweimaliges Auftropfen der Bakteriensuspension und Einreiben des infektiösen Materials in die ihres Epithels entblößte Hornhaut.

Vorversuche ergaben, daß es nicht möglich ist, mit einer in obiger Weise definierten Keimzahl regelmäßig eine bakterielle Entzündung gleichen Ausmaßes zu erzeugen. Auch bei Injektion einer gleichen Zahl von Keimen in jeweils beide Cornea eines Tieres waren sehr große Unterschiede in der Schwere der bakteriellen Infektion festzustellen. Nur bei sehr hoher Zahl der injizierten Keime war bei allen Tieren innerhalb von 24 Stunden die Ausbildung einer seitengleichen Panophthalmie zu beobachten. Diese Tiere kamen alle kurze Zeit später ad exitum. Für die eigene Fragestellung einer lokalen Behandlung der Infektionen des vorderen Augenabschnittes waren solche schweren Entzündungsgrade nicht von Interesse.

Den aufgezeigten methodischen Schwierigkeiten versuchte ich dadurch zu begegnen, daß ich in Vorversuchen bei den zwei zur Anwendung kommenden Bakterienarten die Zahl der injizierten Keime zu bestimmen suchte, welche die Tiere überleben ließ und nach 48 Stunden mindestens an einem Auge eine Entzündung erzeugte, deren Schwere später noch in verschiedene Grade unterteilt werden soll. Diese in den Vorversuchen ermittelte Keimzahl, welche ich als "Kritische Keimzahl" bezeichnen möchte, injizierte ich einer größeren Zahl von Kaninchen jeweils in die Hornhaut beider Augen. Hierbei muß allerdings berücksichtigt werden, daß trotz der oben geschilderten virulenzerhaltenden Maßnahmen mit gewissen Virulenzschwankungen zwischen den bei den Vorversuchen verwandten Bakterien und den später in den Hauptversuchen applizierten Keimen gerechnet werden mußte.

48 Stunden nach Applikation der Keime wurde entsprechend dem klinischen Erscheinungsbild der entstandenen Infektion der Grad der Entzündung in folgender Weise festgelegt:

1. Schwere Entzündungen
oder 2. Mittelschwere Entzündungen
oder 3. Leichte Entzündungen

Die Applikation der Salben erfolgte erstmals 48 Stunden nach der Infektion und zwar 5 mal täglich in der schon früher beschriebenen Weise. Diese Behandlung wurde so lange fortgesetzt, bis der Hornhautbefund nach Abklingen der entzündlichen Erscheinungen über mehrere Tage stationär blieb. Das Gleichbleiben des Hornhautbefundes nach dem Rückgang der Entzündung war ein Zeichen dafür, daß eine Abheilung des Krankheitsprozesses erfolgt war. Anschließend wurde der erreichte Endzustand noch über einen Zeitraum von 4 Wochen (1 mal je Woche) kontrolliert.

2. Auswertung der Versuchsergebnisse

Bei der Auswertung der Beobachtungen wurden auch in dieser Versuchsreihe je nach dem Ausmaß der entzündlichen Reaktion zur besseren Vergleichbarkeit der Befunde verschiedene Reaktionsgrade ("Entzündungszahlen") unterschieden. Für die Zuordnung von Einzelbefunden zu den Reaktionsgraden genügte hier ebenfalls das Vorhandensein des größten Teiles der sie kennzeichnenden Veränderungen. Um die Veränderungen an der Hornhaut, besonders in den Spätstadien, wenn die entzündlichen Erscheinungen am Auge bereits abgeklungen waren, besser erfassen zu können, wurde hier außerdem der Begriff einer "Hornhautzahl" eingeführt. Mit dieser Zahl wurden entsprechend der erhobenen Hornhautbefunde 6 Grade der Hornhautveränderung unterschieden:

Hornhautzahl 1: Maximale Flächengröße des Infiltrats des Stichkanals = 3 qmm; gegenüber dem Befund bei Hornhautzahl 2 deutlich aufgehellt.

Hornhautzahl 2: Maximale Flächengröße des Infiltrats des Stichkanals = 6 qmm; homogene dichte Trübung.

Hornhautzahl 3: Maximale Flächengröße des Infiltrats des Stichkanals = 9 qmm; Umgebung, besonders zum Limbus hin, noch hauchig getrübt, maximal 1/8 der Hornhautoberfläche einnehmend.

Hornhautzahl 4: Stichkanalinfiltrat maximal 1/8 der Hornhautoberfläche einnehmend, deutliche Aufhellung gegenüber dem Befund bei Hornhautzahl 5; Umgebung wolkig getrübt, maximal 1/4 der Hornhautoberfläche einnehmend, keine oder nur schwach einsprossende Gefäße.

Hornhautzahl 5: Stichkanalinfiltrat maximal 1/4 der Hornhautoberfläche einnehmend, nur wenig aufgehellt; Umgebung weniger dicht getrübt, mindestens noch 1/3 der Hornhautoberfläche einnehmend, zahlreiche einsproßende Gefäße.

Hornhautzahl 6: Im Bereich des Stichkanals sehr dichtes (porzellanfarbenes) Infiltrat, mindestens 1/4 der Hornhautoberfläche einnehmend; zahlreiche einsproßende Gefäße, dichtere Trübung der Umgebung mindestens die Hälfte der Hornhautoberfläche einnehmend.

Das Ausmaß der entzündlichen Reaktion, welches nicht durch die "Hornhautzahl" erfaßt wird, ist durch die "Entzündungszahl" wiedergegeben. Sie wurde in 6 Reaktionsgrade eingeteilt, denen folgende Einzelbefunde entsprachen:

keine Entzündung
= Reaktionsgrad 0: Auge bleibt reizfrei, tiefere Augenabschnitte unauffällig;

leichte Entzündung
= Reaktionsgrad I: geringe pericorneale Injektion; Iris unauffällig;

oder
= Reaktionsgrad II: mäßige ziliare Injektion; Iris nur wenig hyperämisch; Pupille nicht oder kaum verengt; Kammerwasser höchstens hauchig getrübt;

mittelschwere Entzündung
= Reaktionsgrad III: deutliche ziliare Injektion; vorgeschobenes Randschlingennetz der Bindehaut; deutliche Kammerwassertrübung; Irishyperämie, etwas enge Pupille.

oder
= Reaktionsgrad IV: stark gemischte Injektion; deutliche Hyperämie und Reliefvergröberung der Iris Pupille eng; etwas Exsudat in der Vorderkammer;

schwere Entzündung
= Reaktionsgrad V: sehr starke, gemischte Injektion; Iris stark hyperämisch; Pupille eng; reichlich Exsudat in der Vorderkammer;

= Reaktionsgrad VI: sehr starke gemischte Injektion; deutliche Entzündungserscheinungen an den nur noch verschwommen einzusehenden tieferen Augenabschnitten.

"Entzündungszahl" (in römischen Zahlen) und "Hornhautzahl" (in arabischen Zahlen) charakterisieren gemeinsam das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen des Auges und ihrer Folgezustände.

Sämtliche Tiere wurden 48 Stunden nach Infektion erstmals befundet und dann bis 14 Tage nach Abheilung täglich untersucht. Ein etwaiges Wiederaufflackern entzündlicher Phänomene konnte auf diese Weise mit Sicherheit erfaßt werden.

3. Eigene Versuche und ihre Ergebnisse

a) Infektion mit Staphylococcus aureus

aa) Vorversuche

∝ intracorneale Injektion

Vier ausgewachsenen, gesunden Kaninchen (K 56; 65; 67; 82) wurden jeweils in beide Augen gleiche Mengen von Bakteriensuspension intralamellär in die Hornhaut injiziert. Die durch Aufschlemmen von 2 "Normalösen" Bakterienmaterial in 1 ccm physiologische Kochsalzlösung erhaltene Suspension enthielt 36 Millionen Keime.

K 56 erhielt in beide Augen je 1,2 Millionen Keime (= 0,1 ccm einer Verdünnung 1:2 mit physiologischer Kochsalzlösung) injiziert. Die Augen

blieben ohne Behandlung. Befund nach 48 Stunden:

RA.: geringe pericorneale Injektion; Iris unauffällig; strichförmiges ca. 4 qmm großes, mäßig dichtes Infiltrat.
Dieser Befund ist in Zahlensymbolen ausgedrückt: I, 2

LA.: sehr starke, gemischte Injektion; Iris stark hyperämisch; Pupille eng; in der Vorderkammer ist reichlich Exsudat; im Bereich des Stichkanals porzellanfarbenes Infiltrat mehr als 1/4 der Hornhautoberfläche einnehmend, Umgebung in der Größe der Hälfte der Hornhautoberfläche dicht getrübt.
Dieser Befund ist in Zahlensymbolen ausgedrückt: V, 6

Der Befund am linken Auge von K 56; genügt den Bedingungen, die für die "Kritische Keimzahl" aufgestellt wurden. Sie betrug also hier 1,2 Millionen.

K 65 erhielt in beide Augen je 2,4 Millionen Keime (= 0,2 ccm einer Verdünnung 1:2 mit physiologischer Kochsalzlösung) injiziert. Die Augen blieben ohne Behandlung. Befund nach 48 Stunden:

RA.: Lider verkrustet; sehr starke Injektion; ausgedehnter, eitriger Hornhautabscess; diffuse Trübung der übrigen Hornhaut; maximale Irishyperämie.

LA.: starke Injektion; nur kleine Abscesse im Injektionsgebiet; zarte Trübung der umgebenden Hornhaut; Iris hyperämisch, Pupille eng.

Exitus: 95 Stunden nach Injektion.

K 67 erhielt in beide Augen je 3,24 Millionen Keime (= 0,18 ccm einer Verdünnung 1:1 mit physiologischer Kochsalzlösung) injiziert. Die Augen blieben ohne Behandlung. Befund nach 48 Stunden:

RA.: sehr starke Chemosis, eitrige Conjunctivitis; schmutzig graue Hornhaut-Trübung; tiefere Abschnitte schimmern nur noch verwaschen hindurch.

LA.: sehr starke Injektion, ausgedehnte Abszessbildung, dichte Trübung der übrigen Cornea; maximale Irishyperämie.

Exitus: 75 Stunden nach Injektion.

K 82 erhielt in beide Augen je 3,6 Millionen Keime (= 0,10 ccm der "Stamm-Suspension") injiziert. Die Augen blieben ohne Behandlung. Befund nach 48 Stunden:

RA.: Eitrige Absonderung, sehr starke Injektion; fast völlige, eitrige Hornhauteinschmelzung; Iris schimmert nur noch am oberen Umfang verwaschen durch. Im Pupillargebiet großes Hypopyon.

LA.: Ähnliches Bild wie am rechten Auge.

Exitus: 55 Stunden nach Injektion.

Die "Kritische Keimzahl" für Staphylococcus aureus betrug also für den benützten Bakterienstamm 1,2 Millionen.

β corneale Inoculation

Mittels einer nachfolgend geschilderten Inoculationsmethode wurde ebenfalls versucht durch Infektion mit Staphylococcus aureus, geeignete, möglichst einheitliche und reproduzierbare Entzündungsbilder zu erzeugen.

Bei den Tieren (K 85; 283; 289) wurde eine Epithelabrasio der zentralen Hornhautpartie vorgenommen. Anschließend wurden bei den einzelnen Tieren auf den Epitheldefekt Bakteriensuspensionen mit den oben beschriebenen Keimzahlen aufgetropft und in die Hornhaut eingerieben. Sowohl im Kontroll-Versuch (ohne Behandlung), als auch unter 5 mal täglicher Applikation von Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihren einzelnen Wirkungskomponenten traten kaum entzündliche Erscheinungen auf. In spätestens 60 Stunden war die Reepithelisierung ohne Zurückbleiben von Hornhauttrübungen erfolgt.

Dieses Vorgehen erwies sich damit als für unsere Zwecke ungeeignet.

ab) Versuche

14 Kaninchen (K 51; 52; 53; 55; 59; 64; 69;81; 83; 85; 91; 93; 96; 202), ausgewachsene gesunde Tiere erhielten nach Anästhesie mit 3 Tropfen 3%igem Cornecain jeweils in beide Augen intralamellär 0,08 ccm einer Bakteriensuspension injiziert. In diesem Volumen waren 1,2 Millionen Keime enthalten. Die Zahl der Keime wurde in den Vorversuchen ermittelt und dort als "Kritische Keimzahl" bezeichnet.

Die auf diese Weise erzeugten infektiös bedingten Veränderungen wurden 48 Stunden nach der Injektion entsprechend dem Ausmaß der hervorgerufenen Entzündung in die 3 oben genannten Gruppen eingeteilt. Zum gleichen Zeitpunkt wurde mit der Applikation von Combison-Augensalbe "Hoechst" bzw. ihren Wirkungskomponenten an den einzelnen Augen begonnen.

1. Schwere Entzündungen

Unter diese Gruppen fallen infektiöse Hornhautprozesse, die durch die "Entzündungszahlen" VI oder V und durch die "Hornhautzahlen" 6 oder 5 gekennzeichnet sind.

Es war nur in einem Fall eine seitengleiche Affektion zu beobachten (K 64 RA. + LA).

Bei den folgenden Tieren entsprach jeweils nur ein Auge den Bedingungen, die in den Vorversuchen zur Ermittlung der "Kritischen Keimzahl" gefordert wurden: K 51 LA.; K 52 RA.; K 55 RA.; K 69 LA.; K 81 RA.; K 83 LA.; K 85 RA.; K 91 LA.; und K 56 LA.

Der Krankheitsverlauf an diesen Augen bei verschiedenartiger, vergleichsweise durchgeführter Behandlung ist anhand des Ausmaßes der jeweils beobachteten Veränderungen ("Entzündungszahl" und "Hornhautzahl") während der Beobachtungszeit in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Tier-Nr.	Auge	Therapie (Salben)	"Entzündungs"- und "Hornhautzahlen" vom 1. - 14. Behandlungstag														Σ der Entzündungszahlen in 14 Tagen	Σ der Hornhautzahlen in 14 Tagen
51	L.A.:	Neomycin-Surfen	V6	V5	IV5	III4	II4	II4	I4	4	4	3	3	3	2	2	XXII	53
52	R.A.:	Neomycin-Surfen	V6	IV6	IV5	III5	II4	I4	I4	3	3	2	2	2	2	2	XX	50
81	R.A.:	Neomycin-Surfen	V5	V5	V4	IV4	III4	II4	I4	4	4	3	3	3	3	3	XXV	53
64	R.A.:	Neomycin-Surfen	V6	V5	III5	II4	I4	I4	I4	4	4	3	3	3	3	3	XVIII	55
	L.A.:	Combison	V6	IV5	II4	I4	4	3	3	3	3	2	2	2	2	2	XII	45
55	R.A.:	Combison	V5	III4	II3	I3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	XI	32
69	L.A.:	Combison	V6	IV5	III5	III4	II4	I4	4	4	3	3	2	2	2	2	XVIII	50
83	L.A.:	Combison	V5	IV4	III4	II3	I3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	XV	35
91	L.A.:	Combison	V5	III4	II4	II3	I3	I3	3	2	2	2	1	1	1	1	XII	35
85	R.A.:	Prednisolon	V6	V6	IV5	III5	II5	II5	II5	I5	I5	I4	I4	4	4	4	XXVII	67
56	L.A.:	Salbengrundlage	V6	V6	V6	IV5	IV5	III5	II5	II5	II5	II4	I4	I4	I4	I4	XXXVIII	68

Die mit Combison-Augensalbe "Hoechst" behandelten Augen K 55, RA.; K 69 LA.; K 83 LA.; und K 91 LA. waren wie aus Tabelle 3 ersichtlich im Mittel nach 11 Tagen abgeheilt. Diese Augen weisen bei der Abheilung Hornhautresiduen auf, welche einer mittleren "Hornhautzahl" von 1,25 entsprechen. Während der Abheilungszeit betragen die mittleren Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen XIV bzw. 35.

Bei den mit Neomycin-Surfen-Salbe behandelten Augen K 51 LA.; K 52 RA.; und K 81 RA. ergab sich im Mittel ebenfalls eine Abheilungsdauer von 11 Tagen mit einer mittleren "Hornhautzahl" von 2,5 bei der Abheilung. In dieser Zeit betrugen die mittleren Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen XXI bzw. 44.

Beim Vergleich der Behandlungsergebnisse der beiden angewandten Salben fällt bei Applikation von Combison-Salbe eine deutliche Minderung der entzündlichen Erscheinungen auf. Ebenso sind in fast allen Fällen die Hornhautresiduen unter Combison-Salbe weniger stark ausgeprägt wie dies auch die mittleren "Hornhautzahlen" bei der Abheilung zum Ausdruck bringen.

Das mit Salbengrundlage behandelte Auge K 56 LA. zeigte nach 19 Tagen Selbstheilung; dabei betrug die Hornhautzahl 3, die Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen in diesem Zeitraum waren XXXVIII bzw. 87.

Bei der Prednisolon-Salbenbehandlung von K 85 RA. ergab sich bereits am 11. Tage ein vollkommenes Abklingen der Entzündungszahl bei einer Hornhautzahl von 4, wobei während der 24 Tage erfolgenden Salbenapplikation keine Veränderung dieser Hornhautzahl festzustellen war. Nach 2 tägigem Absetzen der Prednisolonsalbenbehandlung beobachtete man ein Wiederaufflackern der Entzündung mit Entzündungszahlen von I-II, welche ohne Medikation innerhalb von 8 Tagen bei gleichzeitiger Veränderung der Hornhautzahl von 4 nach 3 wieder vollständig verschwand.

2. Mittelschwere Entzündungen

Die Affektionen der Augen dieser Gruppe sind gekennzeichnet durch die "Entzündungszahlen" III oder IV und die "Hornhautzahlen" 3 oder 4.

Bei K 96 war ein seitengleicher Entzündungsgrad zu beobachten. Die folgenden Tiere erfüllten jeweils nur auf einem Auge die geforderten Bedingungen:

K 51 RA.; K 53 LA.; K 59 LA.; K 69 RA.; K 81 LA.; K 91 LA.; K 93 RA.; K 202 LA.

Die vergleichende Therapie mit Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihren Wirkungskomponenten hatte die in Tabelle 4 aufgeführten Ergebnisse:

Bei den mit Combison-Augensalbe "Hoechst" behandelten 3 Augen (K 69 RA.; K 96 LA.; K 91 LA.) betrug die mittlere Abheilungsdauer 8 Tage. Die Hornhautzahlen bei der Abheilung lagen bei 1 oder 2. Die Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen betrugen in dieser Zeit VII bzw. 27.

Die mit Neomycin-Surfen-Augensalbe behandelten 5 Augen (K 51 RA.; K 81 LA.; K 93 RA.; K 96 RA.; K 202 LA.) zeigten im Mittel eine Abheilungsdauer von 10 Tagen mit einer Hornhautzahl von durchschnittlich 2. Für diese Zeit betragen die Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen im Mittel XI und 29.

Das mit Prednisolon-Augensalbe behandelte linke Auge von K 59 war nach 8 Tagen mit einer Hornhautzahl von 2 abgeheilt. Die Summe der Entzündungszahlen in dieser Zeit betrug VIII, die der Hornhautzahlen 28.

Das mit Combison-Augensalben-Grundlage behandelte linke Auge von K 53 zeigt dagegen eine Verzögerung der Abheilung (Abheilungsdauer 10 Tage) sowie eine Zunahme der Intensität der Hornhautresiduen (Hornhautzahl 3) bei der Abheilung. Die Summen der Entzündungszahlen und Hornhautzahlen waren in diesem Zeitraum mit XXIII bzw. 34 erheblich erhöht.

3. Leichte Entzündungen

Unter diese Gruppe fallen jene Affektionen, die durch die "Entzündungszahlen" I oder II und durch die "Hornhautzahlen" 1 oder 2 gekennzeichnet sind. Jeweils ein Auge der folgenden Tiere entsprach dieser, in den Vorversuchen zur Ermittlung der "Kritischen Keimzahl" geforderten Bedingungen:

K 52 LA.; K 53 RA.; K 55 LA.; K 56 RA.; K 59 RA.; K 83 RA.; K 85 LA.; K 93 LA.; K 202 RA.

Über die Ergebnisse bei der Behandlung mit Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihren Wirkungskomponenten gibt Tabelle 5 Auskunft.

Tabelle 4

Tier-Nr.	Auge	Therapie (Salben)	"Entzündungs"- und "Hornhautzahlen" vom 1. - 12. Behandlungstag												Σ der Entzündungszahlen in 12 Tagen	Σ der Hornhautzahlen in 12 Tagen
51	R.A.:	Neomycin-Surfen	III4	II4	II4	I4	3	3	2	2	2	1	1	1	VIII	31
53	L.A.:	Salbengrundlage	IV4	IV4	III4	III4	III4	II4	II4	I3	I3	3	3	3	XXII	43
59	L.A.:	Prednisolon	III4	II4	I4	I4	I3	3	3	2	2	2	2	2	VIII	35
69	R.A.:	Combison	III4	II3	I3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	VI	24
81	L.A.:	Neomycin-Surfen	III4	II4	II3	I3	I3	3	3	2	2	2	1	1	IX	31
93	R.A.:	Neomycin-Surfen	IV4	III4	II3	I3	I3	I3	3	3	3	2	2	2	XII	35
96	L.A.:	Combison	IV4	III3	I3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	VIII	31
	R.A.:	Neomycin-Surfen	IV4	IV4	III4	II3	I3	I3	3	3	2	2	2	2	XV	35
91	L.A.:	Combison	III4	II4	I3	I3	3	2	2	2	1	1	1	1	VII	27
202	L.A.:	Neomycin-Surfen	III3	II3	II3	I3	I3	3	3	3	2	2	2	2	IX	31

Tabelle 5

Tier-Nr.	Auge	Therapie (Salben)	"Entzündungs"- und Hornhautzahlen" vom 1. - 8. Behandlungstag								Σ der Entzündungszahlen in 8 Tagen	Σ der Hornhautzahlen in 8 Tagen
55	L.A.:	Prednisolon	I2	2	1	1	1	1	1	1	I	10
53	R.A.:	Salbengrundlage	I2	I2	I2	2	1	1	1	1	III	12
52	L.A.:	Prednisolon	I1	1	1	1	1	1	1	1	I	8
83	R.A.:	Combison	I2	2	2	1	1	1	1	1	I	11
56	R.A.:	Salbengrundlage	I2	I2	I2	2	2	1	1	1	III	13
85	L.A.:	Combison	I2	1	1	1	1	1	1	1	I	9
59	R.A.:	Prednisolon	I2	2	1	1	1	1	1	1	I	10
93	L.A.:	Neomycin-Surfen	I2	2	1	1	1	1	1	1	I	10
202	R.A.:	Neomycin-Surfen	I2	2	2	1	1	1	1	1	I	11

Unter der Applikation von Combison-Augensalbe "Hoechst" erfolgte bei den Augen (K 83 RA.; K 85 LA.) die Abheilung innerhalb von 3 Tagen (Mittelwert) mit einer Hornhautzahl von 1; die Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen in diesem Zeitraum betrugen im Mittel I bzw. 5.

Bei den mit Prednisolonsalbe behandelten Augen (K 52 LA.; K 59 RA.) zeigten sich die gleichen Ergebnisse wie unter Combison-Augensalbe-Behandlung. Die Mittelwerte ergaben auch hier für die Abheilungsdauer 3 Tage, für die Hornhautzahl bei der Abheilung 1 und für die Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen I bzw. 4.

Bei den mit Neomycin-Surfen-Salbe behandelten Augen (K 93 LA.; K 202 RA.) betrug die Abheilungsdauer 3-4 Tage, die Hornhautzahl bei der Abheilung war 1 und die Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen zeigten Werte von I und 5-7. Auch hier war im Vergleich mit den Ergebnissen, welche bei den oben applizierten Wirkstoffen erhalten wurden ein signifikanter Unterschied nicht festzustellen.

Die mit Salben-Grundlage behandelten Augen (K 53 RA.; K 56 RA.) zeigen dagegen eine deutliche Verzögerung der Abheilung (Abheilungsdauer im Mittel 5,5 Tage) sowie eine Erhöhung der Entzündungs- und Hornhautzahlen auf III bzw. 9,5. Lediglich die Hornhautzahl bei der Abheilung beträgt auch hier 1.

b) Infektionen mit Pneumococcus

ba) Vorversuche

Vier ausgewachsenen, gesunden Kaninchen (K 36; 40; 58; 63) wurden jeweils in beide Augen gleiche Mengen von Bakteriensuspension intralamellär in die Hornhaut injiziert. Die durch Aufschlemmen von 2 "Normalösen" Bakterienmaterial in 1 ccm physiologische Kochsalzlösung erhaltene Suspension enthielt 30,8 Millionen Keime.

K 36; erhielt in beide Augen je 0,77 Millionen Keime (= 0,05 ccm einer Verdünnung 1:1 mit physiologischer Kochsalzlösung) injiziert. Die Augen blieben danach ohne Behandlung. Befund nach 48 Stunden:

RA.: sehr stark gemischte Injektion; Iris stark hyperämisch; Pupille eng; reichlich Exsudat in der Vorderkammer.

Im Bereich des Stichkanals dichtes, fast porzellanfarbenes Infiltrat nahezu 1/4 der Hornhautoberfläche einnehmend.
Umgebung weniger dicht getrübt, 1/3 der Hornhautoberfläche einnehmend; beginnende Gefäßeinsprossung.
Dieser Befund ist in Zahlensymbolen ausgedrückt: V, 5

LA.: geringe pericorneale Injektion; Iris unauffällig.
Dichtes, homogenes, strichförmiges Infiltrat des Stichkanals, ca. 3 qmm groß.
Dieser Befund ist in Zahlensymbolen ausgedrückt: I, 1

K 40: erhielt in beide Augen je 1,23 Millionen Keime (= 0,08 ccm einer Verdünnung 1:1 mit physiologischer Kochsalzlösung) injiziert. Die Augen blieben danach ohne Behandlung. Befund nach 48 Stunden:

RA.: verklebt, starke Chemosis; Abszeßbildung im Injektionsgebiet; dichte grauweiße Trübung der ganzen unteren Hornhaut, zartere Trübung oben.

LA.: stark gem. gereizt; Abszeß im Injektionsgebiet, in der näheren Umgebung Hornhauttrübung; Pupille eng, Iris hyperämisch.

Exitus: 65 Stunden nach Injektion.

K 58: erhielt in beide Augen je 2,0 Millionen Keime (= 0,13 ccm einer Verdünnung 1:1 mit Physiologischer Kochsalzlösung) injiziert. Die Augen blieben danach ohne Behandlung. Befund nach 48 Stunden:

RA.: stark verklebt, erhebliche Chemosis, eitrige Infiltration des Stichkanals; Iris hyperämisch; Pupille eng;

LA.: Ähnliches Bild wie am RA.

Exitus: 55 Stunden nach Injektion.

Tabelle 6

Tier-Nr.	Auge	Therapie (Salben)	"Entzündungs"- und "Hornhautzahlen" vom 1. - 14. Behandlungstag														Σ der Entzündungszahlen in 14 Tagen	Σ der Hornhautzahlen in 14 Tagen
31	R.A.:	Combison	V6	IV6	IV5	III5	III4	II4	I3	3	3	3	3	2	2	2	XXII	51
48	L.A.:	Neomycin-Surfen	V6	V6	V5	IV5	IV5	III4	II4	I3	3	3	3	3	3	3	XXIX	56
36	R.A.:	Salbengrundlage	V6	V6	V6	IV5	IV5	III5	III5	II5	II5	II4	I4	I4	4	4	XXXV	68

K 63: erhielt in beide Augen je 3, 08 Millionen Keime (= 0, 10 ccm der "Stamm-Suspension") injiziert. Die Augen blieben danach ohne Behandlung. Befund nach 48 Stunden:

LA.: eitrige Absonderung, völlig eitrige Hornhauteinschmelzung; Iris nicht mehr sichtbar, im Pupillargebiet massenhaft Hypopyon.

RA.: Ähnliches Bild wie am LA.

Exitus: 50 Stunden nach Injektion

Aus diesen Vorversuchen ergibt sich für Pneumococcus eine "Kritische Keimzahl" von 0, 77 Millionen.

bb) Versuche

Die Kaninchen K 31; K 34; K 48; K 67 und K 69 ausgewachsene, gesunde Tiere erhielten nach Anästhesie mit 3 Tropfen Cornecain (3 %ig) jeweils in beide Augen 0, 05 ccm einer Bakteriensuspension injiziert. In diesem Volumen war die in den Vorversuchen ermittelte "Kritische Keimzahl" von 0, 77 Millionen enthalten. Die Affektionen wurden nach 48 Stunden, gemäß ihrem Befund, den bereits genannten Gruppen zugeordnet und gleichzeitig mit der vergleichenden Therapie begonnen.

1. Schwere Entzündungen

Den Bedingungen ,die in den Vorversuchen bei der Ermittlung der "Kritischen Keimzahl" gefordert wurden, entsprachen die Augen folgender Tiere:
K 31 RA.; K 48 LA.; und K 36 RA.

Nachfolgende Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse bei der Behandlung mit Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihren Wirkungskomponenten.

Die Behandlung mit Combison-Augensalbe "Hoechst" ergab bei K 31, RA. eine Abheilungsdauer von 12 Tagen mit einer Hornhautzahl von 2. Die Summe der Entzündungszahlen in dieser Zeit war XXII.

Das mit Neomycin-Surfen-Salbe behandelte linke Auge von K 48 zeigte nach 9 Tagen einen sich durch weitere Salbenapplikation nicht mehr veränderlichen Hornhautbefund mit einer Hornhautzahl von 3. Die Summe der Entzündungszahlen für diesen Zeitraum beträgt XXIX.

Auch hier fällt beim Vergleich der Behandlungsergebnisse eine deutliche Minderung der entzündlichen Erscheinungen sowie eine weniger starke Ausprägung der Hornhautresiduen unter Combison-Augensalbe-Applikation auf.

Das mit Salbengrundlage während 24 Tagen behandelte Auge (K 36, RA.) war nach 14 Tagen noch nicht abgeheilt sondern erst am 21. Behandlungstage. Die Hornhautzahl betrug bei der Abheilung 3-4. Die Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen in der Abheilungszeit waren XXXV bzw. 95.

2. Mittelschwere Entzündungen

Die geforderten "Entzündungs- und Hornhautzahlen" dieser Gruppe waren III oder IV bzw. 3 oder 4. Die Augen folgender Tiere entsprachen diesen Bedingungen: K 34 LA.; K 48 RA. Tabelle 7 zeigt die hier erreichten Behandlungsergebnisse.

Das mit Combison-Augensalbe "Hoechst" behandelte Auge (K 34 LA.) war nach 8 Tagen mit einer Hornhautzahl von 2 abgeheilt. Die Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen in diesem Zeitraum betrugen XI bzw. 25.

Bei dem mit Neomycin-Surfen-Augensalbe behandelten Auge K 48 RA.) zeigte sich eine Abheilungsdauer von 10 Tagen mit einer Hornhautzahl von 2. Während dieser Zeit betrugen die Summen der Entzündungs- und Hornhautzahlen XV bzw. 31.

Das mit Salbengrundlage behandelte Auge (K 69 RA.) bot während einer Abheilungsdauer von 10 Tagen Entzündungs- und Hornhautzahlen von XXII und 33. Die Hornhautzahl bei der Abheilung betrug 3.

3. Leichte Entzündungen

Die Augen folgender Tiere waren gekennzeichnet durch die "Entzündungs- und Hornhautzahlen" I oder II und 1 oder 2: K 31 LA.; K 34 RA.; K 36 LA.; K 67 RA.; K 69 LA. Das Behandlungsergebnis zeigt Tabelle 8.

Tabelle 7

Tier-Nr.	Auge	Therapie (Salben)	"Entzündungs"- und "Hornhautzahlen" vom 1. - 12. Behandlungstag												Σ der Entzündungszahlen in 12 Tagen	Σ der Hornhautzahlen in 12 Tagen
34	L.A.:	Combison	III4	III4	II3	II3	I3	3	3	2	2	2	2	2	XI	33
48	R.A.:	Neomycin-Surfen	IV4	III4	III3	II3	II3	I3	3	3	3	2	2	2	XV	35
69	R.A.:	Salbengrundlage	IV4	IV4	IV4	III4	II4	II4	I3	I3	I3	3	3	3	XXII	42

Tabelle 8

Tier-Nr.	Auge	Therapie (Salben)	"Entzündungs"- und "Hornhautzahlen" vom 1. - 8. Behandlungstag								∑ der Entzündungszahlen in 8 Tagen	∑ der Hornhautzahlen in 8 Tagen
31	L.A.:	Prednisolon	I2	I2	2	1	1	1	1	1	II	11
34	R.A.:	Combison	I2	2	2	1	1	1	1	1	I	11
36	L.A.:	Salbengrundlage	I2	I2	I2	I2	2	2	2	1	IV	15
67	R.A.:	Neomycin-Surfen	I2	I2	2	2	1	1	1	1	II	12

Unter der Applikation von Salbengrundlage erfolgte die Abheilung nach 8 Tagen bei einer Hornhautzahl von 1. Während dieser Zeit betrug die Summe der Entzündungszahlen IV, die der Hornhautzahlen 14.

Demgegenüber zeigte sich unter Applikation von Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihren Wirkungskomponenten (Prednisolon-Salbe, Neomycin-Surfen-Salbe) eine Abheilungsdauer von 4-5 Tagen. Die Hornhautzahl bei der Abheilung war in jedem Falle 1. Die Summen der mittleren Entzündungs- und Hornhautzahlen betrugen I-II und 7-8.

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, zeigen Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihre Wirkungskomponenten untereinander keinen deutlichen Unterschied in ihrer therapeutischen Wirksamkeit.

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNG

A. Die Regeneration des Epithels der Kaninchenhornhaut

Die kurvenmäßig dargestellten Untersuchungsergebnisse an den einzelnen Kaninchen-Augen zeigen, daß weder die Combison-Augensalbe "Hoechst" noch Prednisolon-Augensalbe und Combison-Augensalbe-Grundlage einen erkennbaren Einfluß auf die Abheilungsdauer und den Abheilungsverlauf der Epitheldefekte der Hornhaut haben. Die Streuwerte der Einzelkurven lagen im Bereich des "Normbandes"; die applizierten Stoffe beeinträchtigen die Epithelregeneration der Kaninchenhornhaut demnach weder im Sinne einer Hemmung noch einer Förderung. Besonders anschaulich zeigt sich dies in den Abbildungen 24 und 25, wo der besseren Übersichtlichkeit wegen die Mittelwertskurven von 5 bzw. 3 Tieren zu dem von KÜCHLE erstellten "Normband" in Beziehung gesetzt sind. Die Aufstellung von Mittelwertskurven schien erlaubt, da die Abbildungen 1-9 bereits über den Streubereich der Einzelkurven Auskunft geben und erkennen lassen, daß sie alle im Normbandbereich liegen. Die Abheilungskurve in Abbildung 6, welche durch Selbstverletzung des Tieres einen abnormen Verlauf zeigt, wurde bei der Mittelwertsbildung weggelassen. Aus dem Fehlen einer Beeinflussung der Epithelregeneration durch die applizierten Salben ergibt sich,

daß die restlichen Komponenten von Combison-Augensalbe "Hoechst", das Antibiotikum Neomycin und das Desinficiens Surfen, in ihrer summativen Wirkung ebenfalls ohne Einfluß auf den Epithelschluß der Kaninchen-Hornhaut sind. Eine Prüfung der epithelbeeinflussenden Eigenschaften eines jeden dieser antibakteriellen Stoffe konnte daher unterlassen werden . Über den Einfluß von Combisonsalbe und seiner Wirkungskomponente Prednisolon auf die Epithelregeneration der Hornhaut liegen im einschlägigen Schrifttum bisher noch keine Mitteilungen vor. Wie schon erwähnt, gehen die Auffassungen über eine diesbezügliche Cortisonwirkung erheblich auseinander, während dem Hydrocortison übereinstimmend kein die Epithelisierung verzögernder Effekt zugesprochen wird. Wenn man die von verschiedenen Autoren vertretene Ansicht teilt, daß Cortison die Epithelregeneration hemmt, würde es hinsichtlich dieser Wirkung sich von seinen Derivaten unterscheiden. Unter der Einschränkung, daß die eigenen im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse sich auch auf die Verhältnisse an der menschlichen Hornhaut übertragen lassen, wäre durch die Combison-Augensalbe "Hoechst" eine ungünstige Wirkung auf den Epithelschluß bei oberflächlichen Hornhautdefekten auch in der Klinik nicht zu erwarten.

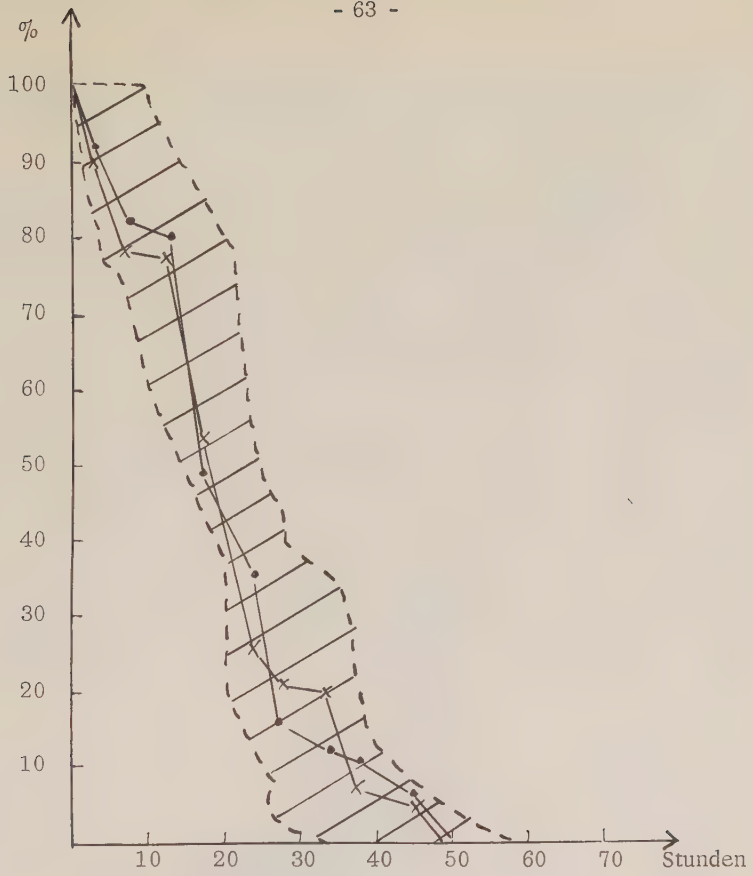

Abb. 24: Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels

(•—•—•) unter Einwirkung von Combison-Augensalbe "Hoechst"; (Mittelwertskurve von 5 Tieren)

(×—×—×) unter Einwirkung von Combison-Augensalbe-Grundlage; (Mittelwertskurve von 6 Tieren)

Abszisse: Zeit in Stunden

Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100%)

Zwischen-Fläche: Bereich des Normbandes (Abheilungskurve von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelte Augen)

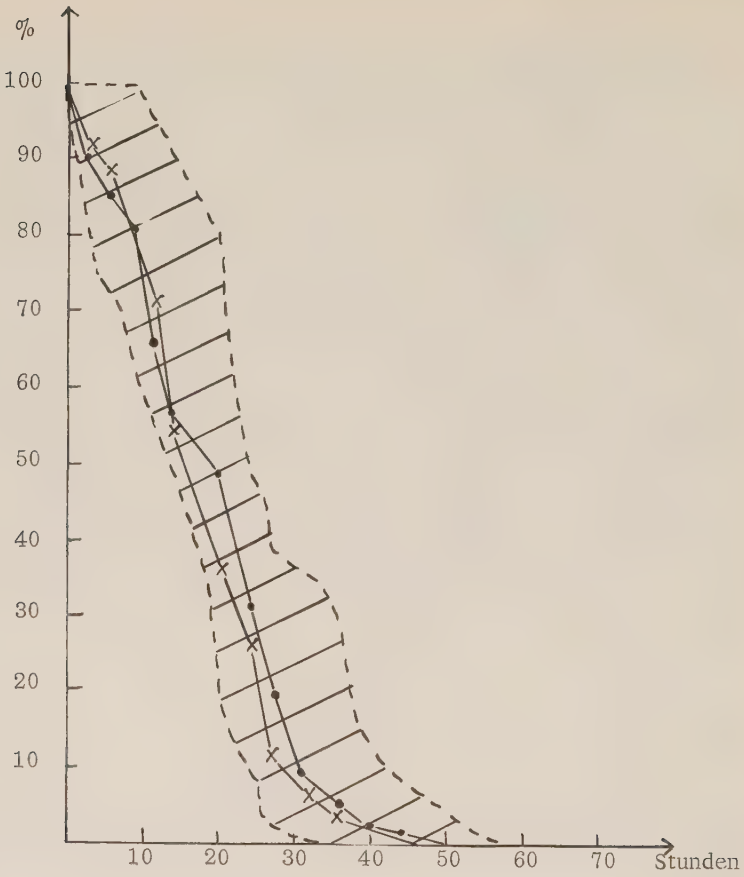

Abb. 25: Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels

(•—— •—— •) unter Einwirkung von Prednisolon-Augensalbe; (Mittelwertskurve von 3 Tieren)

(×—— × —— ×) unter Einwirkung von Combison-Augensalbe-Grundlage; (Mittelwertskurve von 3 Tieren)

Abszisse: Zeit in Stunden

Ordinate: prozentuale Änderungsgröße der Defektfläche bezogen auf deren Anfangsgröße (= 100 %)

Zwischen-Fläche: Bereich des Normbandes (Abheilungskurve von 32 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen)

B. Die Keratitis anaphylactica des Kaninchen-Auges

Zum Vergleich der Behandlungsergebnisse der Keratitis anaphylactica mit Combison-Augensalbe "Hoechst" und mit Prednisolon-Augensalbe wurde in Abbildung 26 das prozentuale Ausmaß der Entzündungshemmung durch die beiden Substanzen graphisch dargestellt. Bei Applikation von Combison-Augensalbe "Hoechst" beträgt die Entzündungshemmung beim Vergleich mit unbehandelten "Kontrollaugen" 62 %, bei Anwendung von Prednisolon-Salbe allein 56 %. Dieser geringe Unterschied liegt sicher noch im Rahmen der Fehlerbreite des biologischen Experimentes bzw. der Art der vorgenommenen Auswertung seiner Ergebnisse. Auf jeden Fall ergibt sich kein Anhalt dafür, daß Combisonaugensalbe schwächer entzündungshemmend wirkt als ihre Teilkomponente Prednisolon. Neomycin und Surfen als die übrigen Wirkstoffe der Combison-Augensalbe "Hoechst" haben somit offensichtlich keinen ungünstigen Einfluß auf die antiphlogistische Wirksamkeit des Prednisolons. Die nachgewiesenen starken entzündungshemmenden Eigenschaften des Prednisolons bei den eigenen Versuchen sind durch die klinischen und experimentellen Erfahrungen zahlreicher, bereits obengenannter Autoren aufgezeigt worden.

Zur Frage der Wirkungsweise und des Angriffsortes von lokal appliziertem Cortison hat BÖKE anhand tierexperimenteller Untersuchungen am Modell der anaphylaktischen Iritis und Keratitis des Kaninchens Stellung genommen. Er kommt dabei zu der Ansicht, daß der antiphlogistische Cortisoneffekt als Ausdruck einer lokalen "Gewebsumstimmung" im Sinne einer verminderten Gewebsreagibilität auf den Entzündungsreiz zu deuten ist. Ein direkter Einfluß des Cortison in das Antigen-Antikörpergeschehen ist nach seinen Beobachtungen dagegen abzulehnen. Der Autor vertritt die Ansicht, daß Cortison auch einen gewebsschädigenden Effekt haben kann. Tiere, bei denen durch fortwährende Seruminstillation in den Bindehautsack eine hochgradige Sensibilisierung der Hornhaut erzeugt wurde, zeigten nach anschließender Seruminjektion in die Cornea unter Cortisonbehandlung nach 8-10 Tagen erhebliche Einschmelzungserscheinungen des Hornhautgewebes mit sterilem Hypopyon, während bei den Kontrolltieren der Entzündungsprozeß abgegrenzter war und schneller wieder abklang. Die Intensität des gesetzten Antigenreizes wird als entscheidend für einen entzündungshemmenden oder gewebsschädigenden Cortisoneffekt angesehen.

Abb. 26: Vergleich der Entzündungshemmung einer anaphylaktischen Keratitis:

a) durch Behandlung mit Combison-Augensalbe "Hoechst"

b) durch Behandlung mit Prednisolon-Augensalbe

Nichtschraffierte Fläche: Ausmaß der Entzündungshemmung in %.

C. Die bakteriellen Entzündungen der vorderen Abschnitte des Kaninchen-Auges

Die einzelnen Versuchsergebnisse wurden bereits ausführlich geschildert. Im folgenden sollen die Ergebnisse zusammengefaßt und miteinander verglichen werden.

Bei ausschließlicher Applikation von Salbengrundlage trat weder eine Perforation der Hornhaut noch eine Panophthalmie ein; in allen Fällen kam es zur Selbstheilung.

Die Applikation der Prednisolon-Wirkungskomponente von Combison-Augensalbe "Hoechst" ergab bei "schweren Entzündungen" nach Staphylokokkeninfektion, während einer Beobachtungszeit von 24 Tagen im Vergleich zu nur mit Salbengrundlage behandelten Augen eine deutliche Entzündungshemmung (Herabsetzung der Summe der Entzündungszahlen) jedoch im Endeffekt etwas stärkere Entzündungsresiduen (geringe Erhöhung der Summe der Hornhautzahlen). Nach Absetzen der Prednisolontherapie war zudem über mehrere Tage ein geringes Stärkerwerden der Entzündungssymptome zu beobachten. Diese Tatsache bringt zusammen mit den hohen Hornhautzahlen zum Ausdruck, daß ein echter Heilungsprozeß unter Prednisoloneinwirkung nicht stattgefunden hatte, sondern daß dessen antiphlogistischer Effekt nur zur vorübergehenden Unterdrückung der Entzündung geführt und damit den Anschein einer Heilung bewirkt hatte.

Bei den "mittelschweren Entzündungen" ließ sich, gegenüber den nur mit Salbengrundlagen behandelten Augen, eine Abkürzung der Heilungsdauer um 4 Tage bei unveränderter Hornhautzahl beobachten. Nach Absetzen der Prednisolonmedikation zeigten sich bei späteren Kontrollen keine Entzündungsrecidive. Die Prednisolon-Applikation hatte damit bei diesen, allerdings nicht sehr zahlreichen Versuchen jedenfalls keinen ungünstigen Einfluß auf die Abheilung "mittelschwerer Entzündungen". Bei den "leichten Entzündungen" war, gegenüber den nur mit Augensalbegrundlage behandelten Augen, durch Prednisolon eine Verkürzung der Heilungsdauer von 5 auf 3 Tage und eine Verringerung sämtlicher entzündlichen Phänomene zu beobachten. Bei Versuchen mit Pneumokokkeninfektion wurde nur bei einer "leichten Entzündung" (K 31, LA.) Prednisolon-Salbe appliziert. Das Behandlungsergebnis entsprach dem bei "leichten Entzündungen" nach Staphylokokkeninfektion.

Unter Applikation von Neomycin-Surfen-Augensalbe und Combison-Augensalbe "Hoechst" zeigt sich beim Vergleich der Resultate bei Staphylokokken - und Pneumokokken-Infektion folgendes:

1. bei "schweren Entzündungen" waren vor allem die entzündlichen Phänomene unter Prednisolon-Zusatz stark vermindert. Signifikante Unterschiede in der Dauer der Abheilung waren dagegen nicht vorhanden. Als wesentlicher Vorzug der Kombinationsbehandlung war es anzusehen, daß in allen Fällen die Folgezustände der entzündlichen Hornhautveränderungen (Hornhauttrübungen) an Intensität und Ausdehnung vermindert waren.

2. bei "mittelschweren Entzündungen" zeigte sich unter Corticosteroidzusatz wieder eine deutliche Verminderung des Ausmaßes der entzündlichen Veränderungen. Die Abheilungsdauer war dabei durchschnittlich um 2 Tage verkürzt. Die Hornhauttrübungen nach der Abheilung waren in mehreren Fällen geringgradiger.

3. bei den "leichten Entzündungen" ließen sich keine deutlichen Unterschiede unter der Behandlung von Combison-Augensalbe einerseits und ihrer Wirkungskomponenten andererseits feststellen.

Es erhebt sich noch die Frage, ob die lokale, simultane Anwendung der Corticosteroide und Antibioticis in Form eines Kombinationspräparates oder mittels der Einzelpräparate erfolgen soll. Die Vorteile einer simultanen Behandlung mit Einzelpräparaten liegen in der Möglichkeit des gestüften Einsatzes beider Stoffklassen. Trotz der unter den eigenen Versuchsbedingungen erhaltenen guten Resultate mit einem Kombinationspräparat ist bei tiefen, infektiösen Hornhautaffektionen aus Sicherheitsgründen (Einschmelzungsgefahr) anfangs eine nur antibiotische Therapie zu empfehlen, welche später durch ein Corticosteroidpräparat zu ergänzen oder durch ein Kombinationspräparat ersetzt werden kann. Die eigenen günstigen Ergebnisse der kombinierten Anwendung von Antibioticis und Corticosteroiden bei bakteriellen Entzündungen stimmen überein mit den Resultaten von MAYLATH und LEPRI. Diese Autoren haben an der experimentellen Staphylokokken- und Pneumokokken-Infektion des Kaninchen-Auges den Entzündungsablauf unter Einwirkung von Cortison, Terramycin, Penicillin oder Cortison in Kombination mit jeweils einem dieser Antibiotika untersucht. Sie sahen sowohl bei lokaler, als auch bei allgemeiner Behandlung eine deutliche Überlegenheit der kombinierten Anwendung gegenüber der alleinigen Gabe von Antibioticis hinsichtlich der Intensität der Entzündungserscheinungen und

der Infektionsdauer. Ein weiterer Vorteil, der sich bei den eigenen Untersuchungen zeigte, war die meist geringere Intensität der im Gefolge der Entzündung zurückbleibenden Hornhauttrübungen bei gleichzeitiger Prednisolongabe. Unter Cortison-Applikation konnten die genannten Autoren keine Beeinflussung des Infektionsverlaufes gegenüber unbehandelten Kontrollaugen feststellen. Dagegen zeigten in den eigenen Versuchen die Augen mit "schweren Entzündungen" nach Absetzen der Prednisolon-Applikation Entzündungsrecidive. Die Wirkung der Corticosteroide bei bakteriellen Entzündungen läßt sich an der Phasentheorie der Entzündung von EHRICH erläutern.

1. In der Störphase bewirken die Fermente der Erreger eine Depolymerisierung der Grundsubstanz. Damit schwindet die natürliche Barriere des Gewebes und die Erreger und Toxine können sich ausbreiten.
   In dieser Phase haben die Corticosteroide eine nützliche Wirkung; sie heben die Depolymerisierung der Grundsubstanz auf und stellen dadurch die natürliche Barriere des Gewebes wieder her.

2. In der darauffolgenden Überwindungsphase erfolgt der Abbau der Entzündungsprodukte. Sie ist hauptsächlich gekennzeichnet durch Hyperämie, Stase und Exsudation; Phagozytose der Erreger durch Granulocyten und Makrophagen; Einleitung der Antikörperbildung
   Die Abdichtung der Gefäße und die Erhöhung des Gefäßtonus ist die nützliche Wirkung der antiphlogistischen Hormone in dieser Phase der Entzündung. Die schädliche Wirkung liegt in dem Rückgang der Leukocytenemigration und der Hemmung der Phagocytose. Ohne daß eine entzündliche Reaktion erkennbar ist, kommt es dadurch zur Ausbreitung der Erreger.

3. Die sich anschließende Anpassungsphase ist vor allem durch die Antikörperbildung in den Plasmazellen gekennzeichnet. Da die Corticosteroide stark lymphocytolytisch und in hohen Dosen auch plasmocytolytisch wirken, wird die Bildung von Antikörpern durch sie stark gehemmt.

4. In der Heilungsphase kommt es zur Bildung von Granulationsgewebe. In dieser Phase kommt es durch die Wirkung der antiphlogistischen Hormone, wie Selye an der Granulomtasche gezeigt hat, zu einer starken Herabsetzung der Granulationsgewebsbildung. Die übermäßige Narbenbildung wird zurückgedrängt, was besonders am Auge von großem Wert ist.

In dieser Phasentheorie der Entzündung von EHRICH kommt das Wechselspiel von nützlichen und schädlichen Wirkungen der Corticosteroide deutlich zum Ausdruck. Es ergibt sich die Folgerung, daß die Corticosteroide bei der Behandlung der bakteriellen Entzündung der vorderen Abschnitte des Auges zusätzliche und symptomatisch wirkende Mittel sind, deren Anwendung nur bei gleichzeitiger gegen die Infektion selbst gerichteter Therapie erlaubt ist.

D. Die Ergebnisse und ihre klinische Bedeutung

Die im Tierexperiment am Kaninchen-Auge gewonnenen Ergebnisse dürfen sicher nicht kritiklos auf den Menschen übertragen werden. Vergleicht man jedoch die eigenen experimentellen Ergebnisse mit denen zahlreicher einschlägiger klinischer Arbeiten über die Anwendung von Corticosteroiden in Kombination mit Antibioticis, so zeigen sie im Wesentlichen gute Übereinstimmungen. Dies spricht dafür, daß die Resultate der durchgeführten Tierversuche und die sich aus ihnen ergebenden Schlußfolgerungen auch für die Klinik von gewissem Interesse sein dürften.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, das Prinzip der kombinierten lokalen Anwendung von Corticosteroiden und Antibioticis, welches neuerdings auch bei bakteriellen Entzündungen des Auges von verschiedenen Autoren in zahlreichen klinischen Arbeiten empfohlen wird, im Tierexperiment nachzuprüfen.

In vergleichenden Experimenten am Kaninchen-Auge wurden das Kombinationspräparat Combison-Augensalbe "Hoechst", seine Wirkungskomponenten Prednisolon, Neomycin-Surfen und die Salbengrundlage hinsichtlich ihres Einflusses auf folgenden experimentell hervorgerufenen Veränderungen an den vorderen Augenabschnitten (vor allem Hornhaut) untersucht:

1. Epithelabrasio der Hornhaut
2. Keratitis anaphylactica
3. bakterielle Entzündung der vorderen Augenabschnitte durch Staphylococcus aureus und Pneumococcus

Die einzelnen Versuchsanordnungen werden beschrieben und die mittels besonderer Auswertungsverfahren erhaltenen Ergebnisse, teils in graphischer Darstellung, teils in Form von Tabellen, wiedergegeben.

Es zeigte sich, daß

1. die Epithelregeneration der Kaninchen-Hornhaut durch Combison-Augensalbe "Hoechst" und ihre Wirkungskomponenten nicht beeinflußt wird,

2. sowohl die Combison-Augensalbe "Hoechst" als auch ihre Wirkungskomponente Prednisolon eine deutliche und dabei etwa gleich starke Hemmung einer anaphylaktischen Keratitis bewirken.

3. bei bakteriellen Entzündungen der vorderen Abschnitte des Kaninchen-Auges eine kombinierte Anwendung von Corticosteroiden und Antibioticis von Nutzen zu sein scheint. Durch die zusätzliche Anwendung von Prednisolon kam es in fast allen Fällen zu einem rascheren Abklingen der entzündlichen Phänomene und einer weniger starken Ausbildung zurückbleibender Hornhautnarben.

VI. SCHRIFTTUM - ÜBERSICHT

1. ABRAHAMSON, IA. jr. and ABRAHAMSON, IA. sen.:
"Metimyd: a clinical study."
Amer. J. Ophthalm. 42, 482-485 (1956)
Ref. Zbl. Ophthalm. 70, 144 (1957)

2. ANDREANI e. CAPALBI: "Effetto comparativo del cortesone e del prednisone sulla vascolari zzazione corneale Sperimentale."
Giorn. ital. Oftalm. 1956, Bd. 9, S. 418;
Ref. Zbl. Ophth. 69, 267 (1957)

3. BELLOWS, J.G.: "Influence of local antiseptics on regeneration of corneal epithelium of rabbits."
Arch. Ophthalm. 36, 70 (1946)

4. BÖHM, C. und JOHNE, H.O.:
Zschr. Haut- und Geschlkrkh. Bd. 22, Nr. 3, S. 91 (1957)

5. BÖHRINGER, H.R.: "Zur lokalen Therapie mit mehreren Cortison-Derivaten und Cortison-Combinationen."
Klin. Mbl. Augenhk. 129, 265 (1956)

6. BÖKE, W.: "Die Wirkung des Cortison bei der experimentellen Anaphylaxie des Auges."
Bericht über die 60. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft Heidelberg, S. 216-218.

7. CAPALBI, S.e. ANDREANI, D.:
"Il Prednisone (Metacortandracin) in oftalmologie. (Prime osservazioni cliniche sulla terapia di alenne affezzioni oculari)
Arch. Ottalm. 59, 423-433 (1955)
Ref. Zbl. Ophthalm. 67, 207 (1956)

8. DHURANDER, C.B.: "Cortisone and ACTH-therapy in eye diseases."
Indian J. Med. Sci. 9, 407-409 (1955)
Ref. Zbl. Ophthalm. 66, 179 (1955/56)

9. DICKINSON, Ralph, H.: "Ophthalmie use of terramycin and hydrocortisone."
Amer. J. Ophthalm. Ser. 3, 39. 839-843 (1955)
Ref. Zbl. Ophthalm. 66, 178 (1955/56)

10. DUKE-EDLER, SIR Stewart: "The clinical value of cortisone and ACTH in ocular disease. Apreliminary assessment for the medical research concil."
Brit. J. Ophthalm. 35, 637-671 (1951)

11. EHRICH, W.E.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 62, 163 (1956)

12. EZIO DA POZZA: "Lesioni corneali acute da cortisone."
Atti 40 Congr. Soc. Oftalm. ital. 14, 262-264 (1954)

13. GANDOLFI, A.: "Sulla possibilità dieliminare l'azione antiepitelizzante del cortisone mediante l'associazione di clorofilla."
Ann. Ottalm. 80, 223-228 (1954)
Ref. Zbl. Ophthalm. 64, 4 (1955)

14. GORDON, DAN, M.: "Ocular therapy with the topical applicatio of hydrocortisone."
Ann. New York Acad. Sc. 61, 549-560 (1955)
Ref. Zbl. Ophthalm. 66, 180 (1955/56)

15. GORDON, DAN, M.: "Prednisolone-21 phosphate-neomycin sulfate solution in ophthalmology."
Amer. J. Ophthalm. 46, Number 5, Part 1, 736-740 (1958)

16. HEPDING, L., JAHN, U., HOFFMANN, A.:
"Vergleichende Tierversuche mit Decortin, Decortin-H und Incortin."
E. Merck's Jahresbericht LXVIII. Jahrgang (1954/55)

17. HOGAN, M.J., THYGESON, Ph. and KIMURA, Sa.:
"Effects of prednisone and prednisolone in ocular inflammation."
Trans. Amer. Acad. Ophthalm. a. Otolaryngol. 59, 779-782 (1955)
Ref. Zbl. Ophthalm. 68, 11 (1956)

18. JUSELIUS, E.: Graefes Arch. Ophthalm 1910 Bd. 75, S.350

19. KAISER, H.: "Die Voraussetzungen für eine wirksame und gefahrlose Behandlung mit den Cortisonen."
Merck's Jahresbericht LXIX. Jahrgang (1955/56)

20. KING, J.H. and WEIMER, John, R.:
"Prednisone (meticorten) and prednisolone (meticortelone) in ophthalmology, Experimental and clinical studies."
Arch. of Ophthalm. 54, 46-54 (1955)

21. KLEBERGER, E.: "Beitrag zur Anwendung von Cortison und Hydrocortison in der Augenheilkunde."
Klin. Mbl. Augenheilk. 129, 349-358 (1956)

22. Klimmer, M.: Technik und Methodik der Bakteriologie und Serologie, Berlin 1923

23. KÖHLER, V. und SCHARF, J.:
"Die Wirkung lokaler Anwendung von Cortison, Adrenocorticotropin und Desoxycorticosteron auf die Epithelregeneration der Kaninchen-hornhaut nach mechanisch gesetzter Erosion."
Klin. Wschr. 324-25, (1951)

24. KÜCHLE, H.J.: "Zur Wirkung der Oberflächenanästhetika auf die Regeneration des Hornhautepithels." Klin. Mbl. Augenhk. 126, 313-320 (1955)

25. LARSON, G.A. and FERCHO, C.K.: "Therapeutic efficacy of a prednisolone alcohol solution." Amer. J. Ophthalm. 44, 260-262 (1957)

26. LEPRI, Giuseppe: "Influenza del cortisone sul decroso della tbc. oculare experimentale del normale." Ann. Ottalm. 78, 551-558 (1952) Ref. Zbl. Ophthalm, 59, 265 (1953)

27. LEPRI, Guiseppe: "Studies on cortisone on ophthalmology.
I. The influence of cortisone on the invitro effect of antibiotics on microorganisms capable of causing ocular infections.
II. The action of cortisone in experimental pneumococcus infection of the cornea and its influence on the activity of several antibiotics.
Amer. J. Ophthalm. 35, 935-46 (1952)

28. LOPEZ, Severino, P.: "Topical use of neomycin in ophthalmology." Antibiotics a. Chemother. 4, 1189-1195 (1954) Ref. Zbl. Ophthalm. 65, 151 (1955)

29. MARR, W.G., WOOD, R. and STORCK, M.: "Effect of some agents on regeneration of corneal epithelium." Amer. J. Ophthalm. 34, 609 (1951) Ref. Zbl. Ophthalm. 57, 60 (1952)

30. MAYLATH, Florian, R. and LEOPOLD, Irving, H.: "Study of experimental intraocular infection."
I. The recoverability of organisms in oculated into ocular tissues and fluids.

II. The influence of antibiotica and cortisone, alone and combined, on intraocular growth of those organisms. Amer. J. Ophthalm. Ser. 3, 40, 86-101 (1955)

31. MOSER, R.: "Gefahren der Cortisontherapie." Ophthalmologica (Basel), 123, 313-316 (1952) Ref. Zbl. Ophthalm. 58, 288 (1952/53)

32. MOSER, R.: "Cortison bei Keratitis disciformis und Herpes simplex corneae." Schweiz. med. Wschr. (1951) 945-946 Ref. Zbl. Ophthalm. 57, 63 (1952)

33. NIEDERMEIER, Siegfried: "Zur lokalen Cortison und Hydrocortisontherapie." Klin. Mbl. Augenheilk. 126, 337-339 (1955)

34. NIEDERMEIER, Siegfried und WURSTER, Eva.: "Cortisontherapie in der Ophthalmologie. Eine kritische Studie." Ärztl. Forschung 10, I/212-220 (1956)

35. OFFRET, G. et MASSIN, M.: L'administration locale de cortisone peut-elle être dangereuse en ophthalmologie. Bull. Soc. Ophthalm. France 1954, 212-216 Ref. Zbl. Ophthalm. 63, 141 (1954/55)

36. O'ROURKE, James, F., ISER, Gilbert and RYAN, Ralph, W.: "An initial evaluation of prednisone therapy in ocular inflammation." Arch. of Ophthalm. 55, 323-332 (1956

37. POST, L.: "Der Einfluß einiger Arzneimittel auf die Regeneration des Hornhautepithels." Amer. J. Ophthalm. 6, 559 (1923)

38. ROSNER, E. und STEINVORTH: "Über die Lokalanwendung von Hydrocortison (Ficortril) bei entzündlichen Erkrankungen der vorde-

ren Augenabschnitte."
Klin. Mbl. Augenheilk. 130, 372-378 (1957)

39. ROUHER F. et TRONCHE, P.:
"Emploide la delta - cortisone en ophthalmologie."
Presse med. Nr. 60, S. 1395-1396 (1956)
Ref. Zbl. Ophthalm. 69, 130 (1956/57)

40. SARAUX, H.: "Le collyre à la néomycine dans les conjonctivites."
Slmaine Hôp. 1956, 1504-1506
Ref. Zbl. Ophthalm. 69, 81 (1956/57)

41. SCHMUZIGER, P.: "Über die Behandlung von Hautleiden mit Hydrocortisonsalbe."
Praxis 45, 239 (1956)

42. SCHÜRER v. F. und HOMMA, H.:
"Surfen ein neues Oberflächen- und Tiefenantiseptlcum-"
Münch. med. Wschr. 39, (1937)

43. STARK, Hilmar: "Cortison und Auge. Ein klin. Erfahrungsbericht (I. Mitteilung)".
Klin. Mbl. Augenheilk. 124, 96-101 (1954)

44. STEEN, A.S.: "Effect of cortisone on tissue cultures"
Brit. J. Ophthalm. 35, 741-749 (1951)
Ref. Zbl. Ophthalm. 57, 3 (1952)

45. SZILY von A. und ARISAWA, U.:
"Die Anaphylaxie in der Augenheilkunde."
Enke-Verlag, Stuttgart 1914.

46. TURNER, Larry: "Results from prednisolone therapy in primary inflammatory conditions and postoperative complications of the eye.
Amer. J. Ophthalm., Ser. 3, 43, 30-36 (1957)
Ref. Zbl. Ophthalm. 71, 115 (1957)

47. ULLERICH, K. und DURCHSCHLAG, G.:
"Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Medikamenten auf die Epithelregeneration der Hornhaut."
Klin. Mbl. Augenhk. 122, 705-718 (1953)

48. VOGEL, Adolph, W. and LEOPOLD, Irving, H.:
"The effect of compound F upon horse serum uveitis in the rabbit eye."
Amer. J. Ophthalm. 36, 690-694 (1953)

49. WEYER, H.: "Übersicht der im Handel befindlichen Hydrocortison und Prednisolonsalben."
Medizinische 7, 804 (1958)

50. WESSELY, K.: "Über anaphylaktische Erscheinungen an der Hornhaut."
Münchner Med. Wochenschrift, 58, 1713 (1911)

51. WOLFF, J.E.: South American Medical Journ. 3 (1955)

52. WOODS, Alan, C.:
"Uses and limitations of ACTH and cortisone in ophthalmology."
Brit. J. Ophthalm. 36, 401-431 (1952)

53. ZUGSCHWERDT, G.:
"Hydrocortison bei entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes."
Bericht über Erfahrungen mit Terracortril und Cortril.
Wien. med. Wschr. (1957) 439-443

Es sei mir erlaubt, dem Direktor der Universitätsaugenklinik München, Herrn Professor Dr. W. Rohrschneider für den Arbeitsplatz in der Klinik ergebenst zu danken.

Meinen aufrichtigen Dank möchte ich Herrn Priv.-Dozent Dr. H.J. Küchle aussprechen für die Überlassung des Themas sowie seine Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

LEBENSLAUF

Als Sohn des Kaufmann Carl Friederich S t u r m und seiner Ehefrau Friederike, Marie Pauline, geb. Bartenschlag, wurde ich, Herbert Carl Sturm am 3o. Mai 1923 in Reutlingen (Württemberg) geboren. Nach meiner Schulzeit legte ich im März 1943 am Eberhard Ludwig-Gymnasium in Stuttgart die Reifeprüfung ab und wurde anschließend zur Wehrmacht einberufen. Nach Entlassung aus Kriegsgefangenschaft studierte ich von 1950 - 57 Philosophie, Naturwissenschaften und Medizin an den Universitäten Heidelberg, Innsbruck, Wien, Hamburg und an der Medizinischen Akademie Düsseldorf, wo ich am 23. Juli 1957 die ärztliche Prüfung bestand. Im Anschluß an die 2-jährige Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 31. 10. 1959 durch den Innenminister des Landes Nordrhein-Westfalen die Bestallung als Arzt. Nach einer 6-monatigen Tätigkeit in einem Lungensanatorium bin ich seit 15. September 1960 als Assistenzarzt im Städtischen Krankenhaus in München, Pappenheimerstraße, tätig.